Paris 1972

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER-ENFANTS MALADES

Année 1972 **THÈSE** N°

POUR LE 10

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

Mme DEMOULIN

née DEMERY COLETTE MADELEINE

née le 5 janvier 1943 à POISSY -78-

ANCIENNE EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

ANNEE 1965

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L ETUDE DE LA TRISOMIE 18

A PROPOS DE 4 OBSERVATIONS PERSONNELLES.

Président : Monsieur H. MALLET Professeur

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NÉCKER-ENFANTS MALADES

Année 1972 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

Mme DEMOULIN

née DEMERY COLETTE MADELEINE

née le 5 janvier 1943 à POISSY -78-

ANCIENNE EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

ANNEE 1965

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L ETUDE DE LA TRISOMIE 18

A PROPOS DE 4 OBSERVATIONS PERSONNELLES.

Président : Monsieur H. MALLET Professeur

A mon mari et

Mes trois enfants :

Karine
Marielle
et Florence.

A tous les miens

et à tous ceux qui ont participé sur le plan technique à l'élaboration de ce travail. Nous remercions en particulier :

- Claude et J.M. DEMERY
  pour la dactylographie de l'original

- Michèle DEMERY pour les reproductions photographiques

- ainsi que Daniel CHEVALLIER
  Jérome DEMOULIN
  et nos très chers amis :
  Mathieu et Danièle ASENSI
  pour la reproduction des schémas.

Au Professeur RIBIERRE

et au Docteur B. LABRUNE.

Qu'ils trouvent ici toute notre gratitude
pour l'enseignement que nous avons reçu
à leurs côtés.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549210_0012

Au Docteur POUJOL
Chef de Service de Pédiatrie
du Centre Hospitalier d'Argenteuil.

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous confier trois de ses observations.
Il nous a permis d'exercer les fonctions d'interne dans son service avec un très grand intérêt pendant une année.

Au Docteur SEGUIN,
Ancien interne des hôpitaux de Paris,
Ancien chef de clinique à la
Faculté de Médecine de Paris
Médecin chef de service à l'hôpital de Mantes

qui nous a autorisé également à accomplir
pendant plusieurs semestres les fonctions
d'interne pendant lesquels nous avons pu
apprécier ses très grandes connaissances
cliniques.

A mes Maîtres d'Externat :

. Docteur MARLAND (Beaujon)

. Docteur LEBEAU (Salpétrière)

. A la mémoire du Docteur CHAMPEAU
(Corentin-Celton)

Docteur BLANCHER (Poissy)

P L A N

CHAPITRE N° 1 : Introduction, historique.

CHAPITRE N° 2 : Observations personnelles.

CHAPITRE N° 3 : Discussion et revue de la littérature.

A/ CLINIQUE :

a) fréquence de la maladie.
b) antécédents paternels et maternels (âge de la mère, grossesse, problème des avortements dans les maladies chromosomiques).
c) sexe ratio.
d) troubles généraux . hypotrophie,
. débilité mentale.
e) habitus trisomique 18 ou malformations externes :

1) le crâne,
2) l'oeil,
3) l'oreille,
4) la bouche,
5) le menton,
6) le cou,
7) le sternum et le thorax,
8) l'abdomen et le pelvis,
9) les membres supérieurs,
10) les membres inférieurs,
11) malformations de la peau et des crêtes papillaires : dermatoglyphes.

f) malformations internes :

1) cardiaques,
2) rénales et génito-urinaires.
3) digestives,
4) squelettiques,
5) cérébrales,
6) pulmonaires,
7) glandes endocrines.

g) évolution, durée de la vie.

.../...

PLAN (suite)

B/ BIOLOGIE - IMMUNOLOGIE.

C/ RADIOLOGIE.

D/ CYTOGENETIQUE

- . historique,
- . caryotype normal,
- . mécanisme des aberrations chromosomiques.
- . techniques nouvelles de mise en évidence des chromosomes humains.

    1) autoradiographie,
    2) dénaturation,
    3) banque et conservation du matériel d'étude génétique.
    4) le caryotype foetal et le diagnostic prénatal des affections chromosomiques.
    5) étiologies possibles des trisomies.

E/ CONCLUSION

F/ BIBLIOGRAPHIE.

I - CHAPITRE I - HISTORIQUE. INTRODUCTION -

L'étude systématique du caryotype humain débuta en 1956 avec la publication de TJIO et LEVAN. En 1959, trois ans plus tard, avec J. LEJEUNE, R. TURPIN et GAUTIER; la découverte de la trisomie 21 inaugure l'étude des aberrations chromosomiques.

En 1960, apparition de nouvelles anomalies, les trisomies 13 et 18. C'est à cette date que EDWARDS publia le premier cas de trisomie 18.

Toutes les maladies par aberration chromosomique ont une sémiologie bien particulière. Elles se rapprochent les unes des autres par un certain nombre de points communs :

- hypotrophie.
- dysharmonie de croissance,
- retard du développement physique et intellectuel.

Mais certaines malformations particulières peuvent faire évoquer plus spécifiquement le chromosome responsable.

Cliniquement, aussi facilement qu'on le ferait pour un trisomique 21 le diagnostic de trisomie 18 chez un nouveau-né peut être évoqué sur l'ensemble malformatif qu'il nous présente et qui frappe d'emblée un examinateur exercé.

II - CHAPITRE II - 4 OBSERVATIONS -

Observation n° 1 : enfant DAR.. Sylvie -

Service du Docteur POUJOL - Hôpital d'ARGENTEUIL -

L'enfant serait née le 4.7.1964 après une grossesse normale et un accouchement normal à terme. En fait la mère présente au neuvième mois des douleurs intermittentes. L'accouchement et la délivrance se font en un seul temps. L'enfant crie aussitôt mais reste cyanosé. Il s'agit d'une septième grossesse, les six enfants précédents sont vivants et bien portants(l'aîné a 24 ans). Pas de fausse couche, la mère a 41 ans.

./.

DAR....Sylvie : née le 4/7/1964.

SERVICE DU Dr POUJOL (Argenteuil)

FACIES PARTICULIER : On remarque surtout ici :

LES OREILLES POINTUES,

L'étroitesse des fentes palpébrales,

LE MICRORETROGNATHISME.

L'élasticité de la peau très augmentée avec possibilité de constituer un pli permanent.

15 ans auparavant un examen sérologique positif a nécessité un traitement de longue durée (10 ans). Un contrôle du BW, en début de grossesse, révèle encore sa positivité et l'on traite cette jeune femme; en fin de grossesse le BW est négatif.

Le père est âgé de 44 ans, énolique.

Le nouveau-né est du sexe féminin, pèse 2.000 grs.

Elle présente des malformations externes apparentes :

- une microcéphalie - PC = 30 cm - avec des sutures déjà ossifiées,
- le crâne est aplati et allongé dans le sens antéro-postérieur,
- les oreilles sont implantées bas , mal ourlées, les fentes palpébrales sont étroites,
- au niveau des mains : chevauchement de l'index sur le médius,
- sur la peau, il est possible de constituer un pli permanent par augmentation de l'élasticité.

Par ailleurs :

- l'enfant est cyanosé en permanence : dyspnéique
- sans signes pulmonaires importants
- elle ne boit pas et doit être gavée.

Sur le plan neurologique, son état n'est pas satisfaisant; elle est hypertonique.

- les réflexes de succion et de déglutition sont absents,
- les réflexes archaïques habituels ne sont pas retrouvés.

Les jours suivants n'amènent aucune amélioration :

- la dyspnée est permanente et s'accentue,
- l'enfant perd du poids et doit être perfusée

./.

On suspecte une cardiopathie congénitale car il existe un très gros coeur à la radio et sur l'examen électrique un axe à 130° avec H.V.D.

Les autres examens complémentaires pratiqués révèlent :

- un BW négatif,

- au FO : des papilles à bords nets mais de coloration pâle, les bords périphériques des rétines sont peu vascularisés, l'aspect évoque une myopie congénitale.

- le sexe chromatinien confirme le phénotype féminin.

L'enfant est adressée dans le service du Dr TURPIN (Hôpital des Enfants Malades) où l'étude chromosomique permet de conclure à l'existence d'une trisomie 18.

A l'âge de 3 mois la survenue d'une fracture spontanée du 1/3 moyen de la diaphyse fémorale droite vient aggraver l'état de l'enfant et le décès surviendra à l'âge de 3 mois et 12 jours, l'enfant ne pesant alors que 2kgs600 et son état cardiaque s'étant progressivement dégradé malgré le traitement digitalique.

A la vérification anatomique on découvre (Dr AURIOL)

- une HVD

- deux communications anormales :

  - l'une interauriculaire (ostium secundum)

  - l'autre interventriculaire située dans la partie haute du septum (septum membraneux)

- une malformation du réseau artériel : coarctation aortique majeure de type infantile; l'aorte née du ventricule gauche (deux artères coronaires normales) se termine après un trajet de 3 cm en donnant ses branches brachio-céphaliques droites, carotide primitive et sous-clavière gauche.

- absence du calice moyen du rein gauche

- les organes restants sont normaux : l'encéphale est confié au Dr LAFOURCADE qui, par ailleurs a publié cette observation en 1965.

L'étude anatomique du cerveau ne montre aucune anomalie en dehors d'une microcéphalie.

OLL... Aline née le 24/8/1969.

SERVICE DU Dr POUJOL

ASPECT CARACTERISTIQUE DES DOIGTS AVEC CHEVAUCHEMENT DE L'INDEX - FLEXION PERMANENTE DES DOIGTS.

OLL..... Aline : née le 24/8/1969.

ASPECT DE PIED EN PIOLET.

L'examen de ce nouveau-né n'est pas satisfaisant sur le plan neurologique. En effet, il existe une hypotonie très marquée - l'angle poplité est à 180° - les réflexes archaïques sont absents

- il existe un gros souffle systolique perçu dans toute l'aire précordiale
- les fémorales sont perçues
- le foie déborde le rebord costal

A l'E.C.G. une H.V.G. est remarquée.

L'évolution est rapidement défavorable en raison de la dyspnée, de l'état neurologique et cardiaque.

Les perfusions et les gavages ne parviennent pas à remonter la courbe pondérale qui reste stationnaire et le décès survient le 23ème jour de la vie.
L'examen du caryotype par un prélèvement sanguin confirme le diagnostic de trisomie 18 (J. LEJEUNE).

L'examen anatomique montre la présence d'un diverticule de MECKEL, une rate surnuméraire dans la région splénique, une C.I.V. de 2 mm de diamètre, la persistance d'un canal artériel.

Observation n° 3 : COR... Patricia

- Service du Docteur POUJOL (Hôpital d'ARGENTEUIL)

L'enfant nait le 10.9.1969. Il s'agit d'un deuxième enfant d'une mère portugaise âgée de 36 ans, sans antécédents pathologiques. Le père a 40 ans, il est bien portant. De ce couple est née, neuf ans auparavant, une fille normale. L'année précédente (1968) une grossesse s'est interrompue spontanément au troisième mois.

Aucun incident n'est survenu pendant cette grossesse.

L'accouchement a lieu au terme de neuf mois après un travail de cinq heures et une présentation céphalique.

Le poids de naissance est de 2.500 grs, la taille 47 cm. Dès les premières heures de la vie, ce nouveau-né présente des troubles respiratoires.

A l'inspection ressortent des traits qui orientent vers une aberration chromosomique.

- le crâne est aplati transversalement avec saillie occipitale

./.

- les fentes palpébrales sont petites
- les oreilles sont pointues et implantées bas
- la bouche est normale, sans bec de lièvre ni fente palatine
- le cou est court
- les mains sont caractéristiques par leur flexion permanente des 3ème et 4ème doigts eux-mêmes recouverts par le 2ème et 5ème doigts
- l'existence d'un pli palmaire médian unique est signalée
- par contre, l'étude des dermatoglyphes digitaux n'est pas pratiquée
- les pieds sont courts avec un écart important du premier espace interdigital,

  l'aspect en piolet n'est pas retrouvé
- les organes génitaux externes sont féminins, avec une légère hypertrophie clitoridienne et des petites lèvres
- les téguments ont un aspect normal. On remarque cependant une hyperpilosité des jambes et de la région sacro-coccygienne
- l'examen retrouve un souffle systolique intense audible dans toute l'aire précordiale
- le foie déborde de 2,5 cm
- en raison d'un ictère important, une exsanguino-transfusion est pratiquée à BAUDELOCQUE.

A son retour, l'enfant présente de nouvelles difficultés respiratoires et cardiaques et décède à l'âge de 25 jours. Le diagnostic de trisomie 18 est confirmé par le résultat du caryotype.

La formule chromosomique, en effet, est la suivante :

- 47, XX. + 18

A la vérification : on note une C.I.V.

./.

Observation n° 4 : enfant ROB... Marie

- Service du Pr MALLET - Hôpital des ENFANTS MALADES -

Première enfant née d'une deuxième grossesse, chez une mère de 30 ans.

Pas d'infection, ni de traumatisme pendant la grossesse.

L'accouchement a lieu par présentation du siège, le 8 janvier 1971, au terme de 8 mois 3/4.

Le poids de naissance est de 1.830 grs, le placenta pèse 330 grs. l'APGAR est à 3 à la première minute, à 9 à la cinquième minute. La taille est de 44 cm. L'enfant est dysmature et à la fois dysmorphique. Des difficultés respiratoires s'installent rapidement avec tirage sous-costal et sus-sternal, battements des ailes du nez; une oxygénothérapie est entreprise.

Par ailleurs, un gros souffle systolique râpeux est audible prédominant à la base. L'enfant est transférée de la maternité en pédiatrie pour un bilan de ses malformations et de sa cardiopathie.

Les malformations apparentes :

- le crâne est allongé dans le sens antéro-postérieur et aplati latéralement
- le nez est un peu proéminant
- les oreilles sont implantées bas, surtout la gauche, le pavillon est mal ourlé et l'axe oblique en haut et en arrière en forme d'oreille de faune
- le menton est en arrière
- il existe un ptérygium coli discret
- les fentes palpébrales sont petites et obliques en haut et en dehors
- les doigts restent repliés sur la paume de la main, il existe une déviation de l'index et de l'auriculaire vers la ligne médiane qui recouvrent les 3ème et 4ème doigts. Sur ce 4ème doigt on remarque l'absence de pli de flexion
- l'avant-bras est en supination

./.

- au niveau du thorax, les mamelons sont écartés latéralement et peu pigmentés
- le bassin est étroit
- les pieds sont en varus-équin avec saillie du talon qui réalise l'aspect de piolet

L'examen neurologique montre une absence de grasping. Seul, le premier temps du "moro" est présent.

Le PC est de 31 cm.

Sur le plan cardiaque, un gros souffle systolique irradiant à droite est retrouvé, l'E.C.G. est à - 60° et la radio met en évidence un gros coeur globuleux médiothoracique, débordant surtout à droite.

On évoque cliniquement le diagnostic de trisomie 18 qui sera confirmée par le caryotype.

Les anomalies radiologiques sont multiples :

- crâne microcéphale avec microretrognathisme et diminution de l'index télorique
- clavicules en guidon de bicyclette et côtes grêles
- les membres : membres supérieurs : humérus un peu plus court que la normale,

  raccourcissement global de la totalité des os des membres inférieurs.

On note une brachymésophalangie du 5ème doigt avec tendance à la déviation cubitale des 4ème et 5ème, tendance à la clinodactylie du 2ème,

- aspect trapu des gros orteils.

Il n'existe pas de malformations vertébrales; les anomalies radiologiques squelettiques sont également en faveur d'une aberration chromosomique du type trisomie 18.

Sur le plan thérapeutique : l'enfant est gavée. Elle reçoit des antibiotiques (Totapen - IM et Digoxine) mais les épisodes de cyanose se succèdent et le décès survient le 5 février 1971 alors que le nouveau-né est âgé de 28 jours seulement.

./.

La vérification anatomique pratiquée par le Dr IMBERT met en relief :

- l'anomalie cardiaque complexe associant :
  - deux veines pulmonaires supérieures gauches
  - une hypertrophie ventriculaire droite
  - une C.I.V.
  - un ventricule gauche borgne avec tronc commun
  - une artère rénale polaire inférieure gauche sans autres malformations génito-urinaires.
  - pneumonie aiguë gauche

Le cerveau est confié au Dr LYON.

ROBIN Marie : compte-rendu anatomopathologique du cerveau (Pr LYON).

Le cerveau a été assez abimé par le prélèvement, notamment le tronc cérébral et le cervelet. On n'aperçoit pas de tige olfactive mais peut être un tubercule olfactif.

L'absence de tige est vraisemblablement pathologique, mais on ne peut affirmer qu'il ne s'agit pas d'une absence artificielle.

Il existe vraisemblablement une agénésie du corps calleux longitudinal; le chiasma est normal. Il n'y a pas d'anomalie majeure de la giration. L'existence de malformations corticales mineures ne pourra éventuellement être mise en évidence qu'à l'examen microscopique.

HISTOLOGIE :

La corne frontale du ventricule latéral a une forme bizarre, elle est très étroite, un peu latéralisée, le corps calleux est un peu grêle. Dans les coupes antérieures, il y a quelques rosettes épendimaires; la corne occipitale du ventricule latéral a une forme normale mais on trouve une anomalie épendimaire importante avec formation de rosettes et gliose sous épendimaire modérée.

On ne trouve pas de malformation corticale. Les noyaux gris centraux sont normaux de même que les méninges.

Conclusion : Agénésie du corps calleux, foyer d'épendymite.

III - CHAPITRE III : DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTERATURE.

Nous etudierons les anomalies cliniques, biologiques, immunologiques, radiologiques et cytogénétiques particulières à la trisomie 18, en dégageant brièvement et successivement à chaque chapître les divergences ou au contraire les similitudes de cette maladie par rapport aux autres aberrations autosomiques.

A - CLINIQUE

a) - fréquence de la maladie :

Le syndrome d'EDWARDS apparaît une fois sur 4.500 naissances vivantes environ (GEISER 1969), (M. LAMY 1971). Une estimation à 2/1.000 avait été établie par R. TURPIN et J. LEJEUNE en 1965. En fait, il semblerait que cette aberration soit aussi fréquente que la trisomie 21. (1 sur 600) mais que le diagnostic ne soit pas établi en raison du décès habituellement très rapide des nouveaux-nés qui en sont atteints.

Le syndrome de PATAU est beaucoup plus rare puisque les estimations les plus récentes le situent aux alentours de 1 pour 7.600 naissances vivantes.

b) - antécédents maternels :

- l'âge de la mère : certains cas sont nettement indépendants de l'âge de la mère (HECHT 1964) mais, dans l'ensemble, le vieillissement maternel semble beaucoup augmenter l'apparition de la malformation génétique. TURPIN et LEJEUNE en 1965 montrent que l'âge moyen des mères, sur 50 cas de trisomie 18, était de 34,7 ans.

J.C. BOUE (1970) précise, dans une étude sur les avortements spontanés d'embryons trisomiques, que l'âge maternel moyen est de 32,0 + 1,2, sensiblement équivalent pour les embryons trisomiques 13 et 21. Il trouve une augmentation moins nette pour les trisomies du groupe E (29,6 + 1,8). Dans nos observations les âges des mères à la naissance de leur enfant étaient les suivants : 41 ans, 33 ans, 36 ans et 30 ans.

On sait par ailleurs, que l'âge de la mère dans les trisomies 21 est l'une des raisons à la non disjonction chromosomique. Par contre, chez la mère jeune, le mécanisme est souvent celui d'une translocation.

c) - la grossesse des mères d'enfants trisomiques et problème des avortements spontanés :

Dans notre cas n° 1, la grossesse a été menée à terme. Le dernier mois, quelques douleurs abdominales sont signalées - un fait peut-être un peu particulier, serait la présence de deux poches amniotiques.

Dans le deuxième cas, on signale un hydramnios et des contractions dans le courant du 9ème mois. Un liquide abondant est également noté dans notre cas n° 3.

./.

Ce dernier cas par contre, semble avoir présenté une grossesse normale, écourtée seulement de quelques jours.

Les seules anomalies que l'on puisse relever sont l'hydramnios qui est assez fréquent et parfois l'accouchement quelques jours avant terme. En fait, une étude détaillée de 267 observations d'avortements spontanés (BOUE & COLL - Presse Médicale 1970) a montré la fréquence des aberrations des tissus zygotiques ainsi éliminés.

L'auteur a étudié 1.000 cas d'avortements spontanés sur lesquels 520 caryotypes ont pu être analysés. Plus de la moitié présentait une anomalie (51,3 %)

- trisomies A, B, C, F, et 16 dans le groupe E (non viables)
- doubles trisomies
- triploïdies
- tétraploïdies.

Sur 146 trisomies, 48 étaient des trisomies 18 dont 25 mâles et 23 femelles; d'autres anomalies viables ont été retrouvées :

- trisomie 21
- trisomie 13

Les auteurs ont remarqué la nette influence sur l'apparition de toutes ces anomalies de la longueur, l'irrégularité des cycles et les délais entre l'ovulation et la fécondation.

Des métrorragies inconstantes et très précoces (3ème et 8ème semaine de gestation), de même que la chute des taux hormonaux effondrés avant la dixième semaine permettent de suspecter un avortement génétique.

Dans les six premières semaines, 70% des avortements sont dus à une aberration chromosomique. A 5 mois, le pourcentage n'est plus que de 20%.

Dans 201 observations, la durée moyenne de survie du zygote malformé est de 11,6 semaines. Quel que soit le type de trisomie, la durée moyenne est voisine de $10,5 \pm 0,5$ semaines.

Le placenta est intéressant à considérer puisqu'il a une constitution identique à celle du foetus.

Dans les trisomies E : le placenta est très immature et présente souvent une agénésie de son réseau vasculaire.

Le trophoblaste est hypoplasique, dépourvu de bourgeons de croissance.

Ceci concerne surtout le décès embryonnaire des trisomies 16. L'oeuf est petit, parfois porteur d'un kyste.

Dans les trisomies C, D et E, on retrouve en commun de grands cytotrophoblastes intravillositaires isolés.

L'embryon, s'il est porteur d'une aberration chromosomique, meurt en général avant la huitième semaine post-conceptionnelle. l'avortement survient plus ou moins longtemps après une rétention intra-utérine qui ne dépasse pas le troisième mois en général.

La morphologie de ces embryons étudiés par ROUX (1970) est surtout intéressante dans les trisomies 13 car elle montre une dysmorphie céphalique importante avec déhiscence médiane.

Les avortements spontanés des zygotes anormaux constituent donc en quelque sorte une régulation biologique; répondant ainsi à la loi générale qui fait que les tares les plus importantes disparaissent les premières car elles sont les moins viables.

c/ sexe ratio : $\frac{\text{nombre de garçons atteints}}{\text{nombre de filles + garçons.}}$

Nos 4 observations étaient des trisomies 18 survenues chez des enfants de sexe féminin; ceci confirme l'écrasante majorité des filles dans cette aberration chromosomique.

Déjà en 1962 FERGUSSON-SMITH, sur 31 cas avait remarqué cette nette prédominance du sexe féminin (22 filles contre 9 garçons). GEISER en 1969, rapporte que déjà en 1967 sur 192 cas :

150 étaient des filles et seulement 42 des sujets de sexe masculin. Le sexe ratio à cette époque avait été établi 0,55 en faveur des filles à l'âge de 14 jours et tombait rapidement à 0,33 à l'âge de 3 mois, car la mortalité des garçons atteints était considérable dans les toutes premières semaines de la vie.

Cet excès marqué de filles est probablement dû au décès précoce in utéro des mâles qui, déjà dans la population générale semblent plus fragiles à chaque période de la vie, en effet, le risque de décès est beaucoup plus grand chez eux.

Dès la naissance, il existe d'emblée une inégalité avec prédominance de filles, mais le sexe ratio est difficile à établir du fait que le diagnostic a pu ne pas être porté avant le décès.

Passé les premiers mois, il ne varie plus beaucoup.

On a remarqué également une irrégularité dans cette distribution des sexes en fonction de l'âge de la mère :
le sexe ratio déjà anormal à la naissance et avant que l'âge de la mère ait atteint 35 ans au moment de la conception, s'accentue encore bien davantage passé cette date.

En 1965, LEJEUNE et TURPIN ont donné une explication possible de ce phénomène : 2 facteurs semblent intervenir :

. d'une part, l'accroissement de la fréquence des anomalies chromosomiques avec l'augmentation de l'âge de la mère au moment de la conception,

. d'autre part, la diminution de la viabilité du foetus porteur de cellules trisomiques 18, le mâle étant le plus fragile.

Par contre, dans les tares très graves, la sélection est identique pour les deux et le foetus femelle ne résiste pas mieux. Ex: (trisomie 13).

Une tare moins importante, telle la trisomie 21, laisse des chances de survie égales dans les deux sexes et la proportion reste la même que dans la population générale. La sélection différentielle ne semble donc survenir que dans le cadre de la trisomie 18.

d) - troubles généraux :

- L'hypotrophie est constante, quel que soit l'âge gestationnel, le poids de naissance dépasse rarement 2kg,500. Nos quatre observations illustrent ce syndrome (2kg,010 pour le cas n° 1, 1kg,900 pour le cas n° 2, 2kg,500 pour le troisième cas et 1kg,830 pour le quatrième). Tous ces nouveaux-nés étaient dysmatures.

Ce sont en règle des débiles à terme. L'état mental de ces enfants est la conséquence de la modification de leur patrimoine génétique. L'arriération mentale est constante chez tous ces sujets. On ne peut l'apprécier que grossièrement dans la trisomie E car ces enfants faiblement viables ne permettent pas des études à long terme. Cependant, l'extrême lenteur de leur développement psychique et somatique est constante. Les réflexes de succion et de déglutition manquent souvent à la naissance, l'hypotonie peut parfois faire place à un enraidissement polyarticulaire qui a pu faire parler d'arthrogrypose. Les déficiences auditives et visuelles sont d'appréciation difficile mais existent très certainement.

L'oligophrénie est très profonde dans le syndrome de PATAU et la faible viabilité de ces sujets qui ne vivent pas plus de deux mois en général dans la plupart des cas ne permet pas de suivre son évolution.

Quant aux trisomiques 21 où la débilité mentale est constante, ils semblent cependant beaucoup plus épargnés. Au cours de la deuxième enfance, le niveau moyen oscille autour de 0,50 mais peut être modifié par l'éducation et l'entourage. L'hypotonie est un handicap majeur de ces enfants.

Elle leur rend la station debout difficile. La marche n'apparaît, bien souvent, que vers quatre à cinq ans et cette hypotonie est souvent responsable de leur fatigabilité.
Les facultés d'abstraction se développent très peu, les trisomiques 21 ne peuvent pas calculer, l'écriture et la lecture ne leur sont acquises qu'après bien des difficultés. En général, dès la puberté, leur développement intellectuel se fait sur le mode dégressif.

Signalons que cette arriération mentale, constante au cours des aberrations autosomiques (qu'il s'agisse d'un défaut ou d'un excès chromosomique) manque dans les aberrations des gonosomes où le niveau mental et les facultés intellectuelles peuvent être conservées intégralement.

e) - Habitus trisomique 18 = malformations externes (voir les schémas)

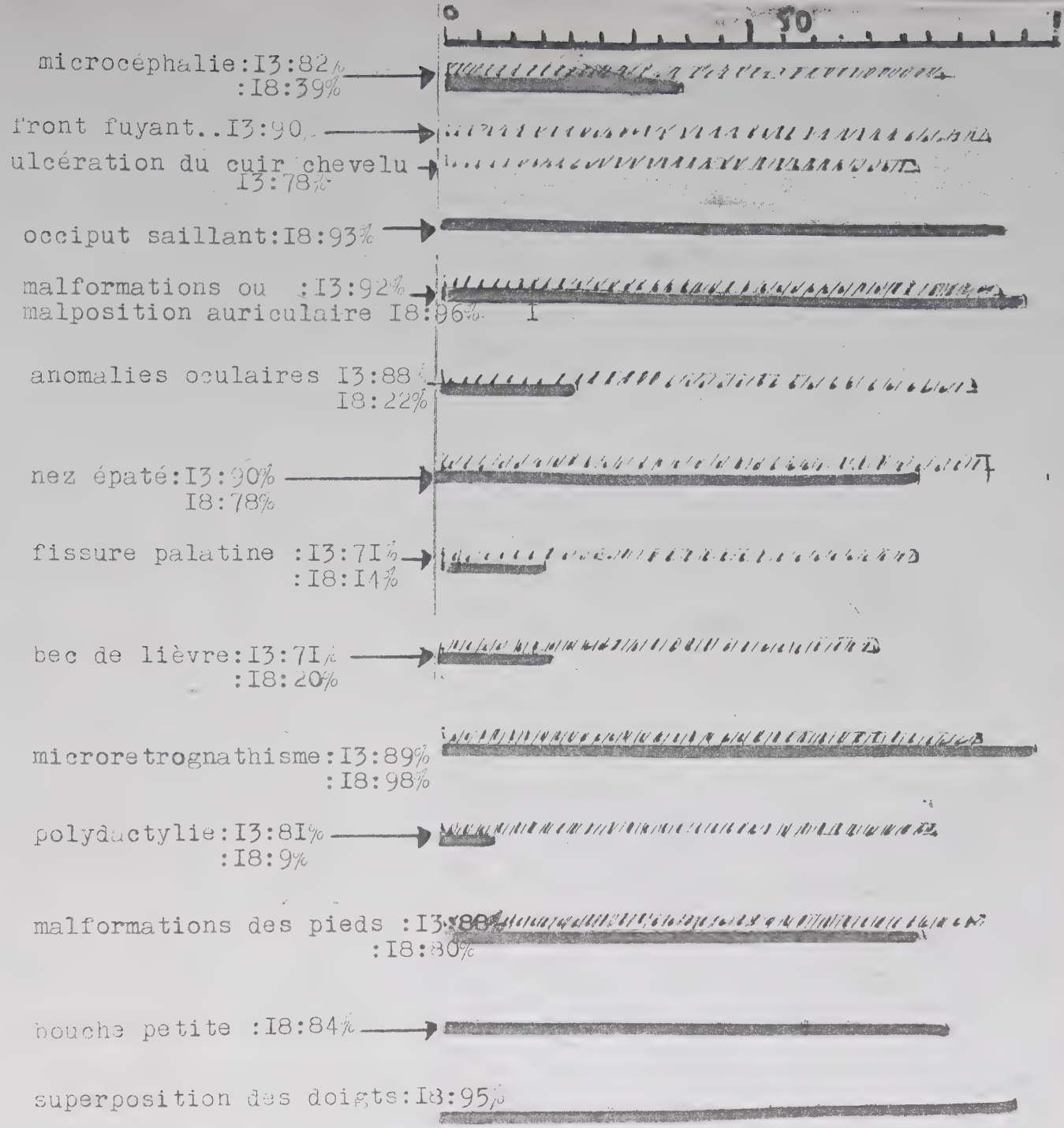
1 - le crâne :

Nous avons remarqué dans nos quatre observations une malformation du crâne, nous avons noté tantôt sa petitesse, tantôt sa forme scaphocéphale avec occiput proéminent. 39% seulement des trisomiques 18 présentent une microcéphalie réelle alors que celle-ci est plus souvent observée dans le syndrome de PATAU (82%). L'occiput saillant est un signe assez évocateur de la trisomie 18 puisqu'il est retrouvé dans 93% des cas. A l'opposé dans la trisomie 21, il est habituel de rencontrer une brachycéphalie avec région occipitale plate; là encore, la microcéphalie est constante. Le front fuyant et les ulcérations du cuir chevelu se voient avec une très grande fréquence et presque exclusivement dans le syndrome de PATAU (90 et 78% des cas respectivement).

2 - les malformations ou les malpositions auriculaires :

Elles sont aussi fréquentes, qu'il s'agisse des trisomies D ou E (92% dans le premier cas, 96% dans le deuxième).

L'implantation basse est plus courante dans la trisomie E. Chez les sujets trisomiques 21, des anomalies des oreilles se voient également. Celles-ci peuvent être asymétriques, mal ourlées, sans lobules et parfois le conduit auditif externe est atrésique.



FREQUENCES COMPAREES DES PRINCIPAUX CARACTERES DYSMORPHIQUES DES TRISOMIES I3 ET I8 D'APRES LES RESULTATS DE BOCQUET(I968)

: trisomie I3
: trisomie I8

3 - les malformations du massif facial supérieur :

Elles sont le plus souvent associées à la trisomie D, elles peuvent toucher le nez (90% des cas) mais surtout le palais, fissure palatine (71% des cas) et la lèvre (bec de lièvre, 71% des cas) - hypogénésie du massif facial chez le trisomique 21 porte essentiellement sur le segment moyen.

4 - le syndrome d'EDWARDS :

présente beaucoup plus souvent une atteinte du massif facial inférieur (microrétrognathisme 98% des cas) ou bien bouche petite (84% des cas).

5 - les lésions oculaires prédominent très nettement dans la trisomie 13 (88% des cas contre 22% dans les syndromes d'EDWARDS).

Cependant, l'étude des malformations oculaires, dans la trisomie 18, n'a pas été très approfondie et les examens du F.O. ne sont pas souvent pratiqués chez ces enfants. Ceci peut être dû, en partie, au fait que les nourrissons décèdent assez rapidement. Par contre, lorsque l'enfant survit, l'examen de l'oeil peut être plus complet comme dans le cas de CERNEA en 1956 où il avait noté chez un garçon de 16 ans, trisomique 18, un hypertélorisme, un ptosis et un strabisme, et surtout des opacités cornéennes avec absence de la membrane de Bowmann. Ce malade présentait également une forte myopie ainsi qu'une kératite trophique (WARKANY en 1966 rapporte 30 anomalies oculaires sur 84 cas ou ptosis, colobome, cornées épaisses, microphtalmie sont le plus souvent rencontrées).

GEISER, en 1969, rapporte le cas d'un garçon de 11 ans présentant une cécité quasi complète de l'oeil droit et un colobome de l'iris.

Mais comparativement aux autres trisomies, les lésions oculaires semblent moins graves et atteignent, plus volontiers, les annexes de l'oeil. Les anomalies les plus courantes sont donc :

- l'étroitesse des fentes palpébrales (GEISER 1969)
- le ptosis (FRANCOIS 1965 : 3 cas),
  (ROSENFIELD 1962)
  CERNEA en 1962 : deux observations.

- l'épicanthus (FRANCOIS 1965 : 3 cas) - GENEST en 1963
- les arcades sourcilières sont peu marquées.

Certains auteurs rapportent parfois :

- l'impossibilité de clore les paupières
- la direction antimongoloïde ou mongoloïde des fentes palpébrales
- l'exophtalmie
- les cils anormalement longs
- les paupières épaisses - des sclérotiques bleues.

En général, il s'agit donc de malformations externes des annexes de l'oeil. En ce qui concerne l'oeil lui-même, ce qui semblerait le plus fréquent et le plus caractéristique serait la kératopathie (SMITH 1960) et (CERNEA 1966). La cornée, en effet, est épaissie et opacifiée en raison des troubles métaboliques consécutifs au surdosage génétique lui-même responsable d'anomalies enzymatiques probablement importantes. Le colobome de l'iris est cité par HECHT en 1963 et TOWNES, BUTLER en 1965, GINSBERG en 1968. TOWNES et WEBER en 1964, GEISER en 1969. HECHT, BUTLER, (FRANCOIS en 1965) et DANIS en 1969 rapportent l'existence d'un colobome de la papille optique.

Joseph GINSBERG signale deux cas dans AMERICAN JOURNAL OF OPHTALMOLOGY de juillet 1968. Le premier de ces cas présenterait :

- des fentes palpébrales étroites
- un léger hypothélorisme
- des cornées opaques
- une hypertrophie de la membrane de BOWMANN.

le second cas présentait, en dehors d'un myelo-méningocèle :

- un hypothélorisme
- un nystagmus
- une hémorragie sous conjonctivale bilatérale

- oeil droit : des opacités cornéennes et une membrane de BOWMANN épaissie et par endroit détruite

- oeil gauche : opacité du cristallin.

En réalité, les anomalies oculaires sont suffisamment importantes bien que souvent sous-estimées pour être considérées comme faisant partie du phénotype de la trisomie 18. Evidemment, la plupart des anomalies sont minimes en regard de celles rencontrées dans la trisomie 13 et 15.

Ces atteintes oculaires sont beaucoup plus graves dans la trisomie D.

En 1964, J. LAFOURCADE, J. LEJEUNE et R. TURPIN (dans les archives d'ophtalmologie de Paris) signalent comme atteinte majeure la microphtalmie pouvant même simuler une anophtalmie. La présence d'une dysplasie rétinienne avec persistance du vitré primitif s'associent dans le cas rapporté à :

- un colobome de l'uvée
- un colobome irien
- une cataracte.

En 1965 GINSBERG (dans les archives d'ophtalmologie de Chicago) rapporte les mêmes anomalies avec, en outre, des anomalies des annexes:

- fentes palpébrales très petites, entropion, hypertélorisme et surtout la présence de cartilage intra-oculaire. WARKANY, en 1966, confirme la gravité des atteintes intrinsèques de l'oeil des trisomiques 13. Sur 37 cas :
  - 17 étaient porteurs d'un colobome
  - 13 présentaient une microphtalmie
  - 8 une cataracte

En 1969, MIRIAM montre la possibilité de survenue de rétinoblastome dans les délétions partielles du bras long du chromosome 14. Il rapporte le cas d'un enfant (46 XX $14q^{-}$) qui présentant un rétinoblastome bilatéral. D'autres cas semblables ont été observés dans les délétions partielles des chromosomes du groupe I (PENROSE, et STALLARD en 1963) THOMPSON en 1965 - KEMPEN en 1966.

Nous citerons brièvement les principales anomalies de l'oeil dans les trisomies 21. Rappelons que les yeux sont bridés par un épicanthus, que les fentes palpébrales sont étroites, obliques et en dehors avec une finesse particulière des paupières. Le strabisme et le nystagmus peuvent se voir et le vieillissement précoce de ces sujets entraîne l'apparition d'une cataracte prématurée. On a cité dans certains cas, la présence d'un kératocone, l'excentration des pupilles et sur les iris la présence de taches blanches formant une couronne (taches de BRUSCHFIELD).

6 - le cou est souvent court avec une hyperlaxité exagérée de la peau. Parfois même, on remarque un ptérygium colli- 38% des cas - (TURPIN ET LEJEUNE en 1965).

7 - le sternum : il est court, le thorax en cuirasse, les mamelons déportés latéralement (83% des cas TURPIN et LEJEUNE 1965).

8 - aux membres supérieurs : l'anomalie caractéristique de superposition des doigts est retrouvée dans 98% des cas de trisomie E. Par contre, la polydactylie est un trait dominant des trisomies 13 (81% des cas).

Egalement dans la trisomie E, les deux mains sont relevées en position de "suppliant". TELLEWEGER en 1965 étudie un enfant trisomique E qui possédait en plus des malformations habituelles, une phocomélie d'un bras avec absence de radius et du 1er métacarpien ainsi que des phalanges du pouce correspondant, le bras gauche était donc très court et malformé.

La phocomélie peut avoir comme ici une cause cytogénétique. Elle peut dans certains cas être héréditaire. Il existe des familles où cette anomalie est transmise sur le mode antosomique dominant. L'on se souvient également que le thalidomide fut une cause de phocomélie chez les enfants nés de mère ayant absorbé durant leur grossesse ce médicament. Dans le cadre de la trisomie 18, la phocomélie survient dans 10% des cas (TELLWEGER).

9 - le pelvis est étroit, avec ou sans malformation des hanches (65% des cas TURPIN et LEJEUNE en 1965). Les hernies se retrouvent dans la moitié des cas.

10 - aux membres inférieurs : les malformations sont aussi fréquentes dans les trisomies D et E (88% contre 80%, elles comprennent :

- le pied bot - varus, talus
- l'aspect en piolet avec voûte convexe évoque davantage la trisomie 18. L'hyper extension du gros orteil ou sa brièveté peut être notée très fréquemment alors que la palmure des orteils ou leur syndactylie ne se voit que dans 1/4 des trisomies E.

11 - LES MALFORMATIONS CUTANEES ET DERMATOGLYPHIQUES.

Dans la trisomie 18, la peau ne présente pas d'anomalie très particulière en dehors peut-être d'une laxité exagérée et au niveau du cou : l'excès de téguments entraînant la formation de nombreux plis (cas n°2) ou à l'extrême un prérygium colli(cas n°1).

On a également remarqué la présence fréquente d'hémangiomes et ALTER, en 1967, relève dans un cas de mosaïque l'aspect en "peau d'orange" sur la main droite du sujet.

Bien plus typiques sont les anomalies cutanées rencontrées dans la trisomie 13 : sur 40 cas (WARKANY 1966) 17 étaient porteurs d'hémangiomes et surtout d'un défaut congénital de la peau du crâne avec alopécie (dans 9 cas).

- les ongles de ces 9 sujets étaient hypoplasiques.

La peau des trisomiques 21 est depuis fort longtemps connue comme étant rugueuse, sèche, kératosique, surtout au niveau des paumes et des plantes des pieds. D'ailleurs, cette maladie fut d'abord appelée idiotie "furfuracée" par SEGUIN 1846 témoignant ainsi de la desquamation épidermique.

Mais l'étude des dermatoglyphes est certainement le point le plus intéressant, qui permet dans bien des cas d'orienter très fortement le diagnostic vers une aberration chromosomique déterminée.

Depuis très longtemps, on avait remarqué que les figures digitales caractérisaient un individu et pouvaient servir à son identification.

Il y a des milliers d'année, en Chine et en Mésopotamie, l'apposition du pouce au bas d'une tablette

d'argile légalisait un contrat ou témoignait d'une propriété.

MALPIGHI en 1686 commenta pour la première fois les figures digitales mais c'est à PURKINJE (1823) que nous devons les premières descriptions fondamentales.

L'importance légale des empreintes laissées sur les objets intéressa FAULD (Nature 1880) et l'on sait que la formule dactyloscopique sert actuellement, de façon courante, comme élément signalétique d'identité judiciaire.

La détermination génétique des crêtes de la main débuta en 1895 et 1902 avec les publications fondamentales de GALTON puis CUMMINS et plus récemment TURPIN et LEJEUNE complètèrent ces études. En 1952, HSU décrit son ingénieux choc hypotonique; en 1958 TJIO et LEVAN établissent la formule chromosomique à 46 chromosomes. Enfin TURPIN et LEJEUNE dévrivent pour la première fois l'anomalie génétique correspondant au "mongolisme" --> (trisomie 21).

De ces trois découvertes scientifiques naquit une science nouvelle : la cytogénétique humaine.

Le développement des crêtes pendant la vie intra-utérine se fait dans le sens cranio-caudal si bien qu'elles sont formées d'abord sur les mains et secondairement sur les pieds. Rappelons qu'elles sont dermiques et que l'épiderme ne fait que suivre, qu'elles ne sont pas continues, qu'elles s'interrompent, s'anastomosent ou se bifurquent.

C'est sous le contrôle génétique des chromosomes 18 --> (GROUCHY 1965), 21 (HOLT 1964) et des gonosomes (ALTER 1965) que s'effectuent les dessins digitaux et palmaires propres à chaque individu.

Ils sont bien formés chez le foetus de 6 mois et resteront identiques pour la vie.

L'examen des dermatoglyphes est devenu primordial dès que l'on suspecte une maladie par aberration chromosomique. C'est un examen de routine, d'exploration médicale.

- Nous verrons d'abord les principales techniques d'études des dermatoglyphes, ensuite les résultats normaux et pathologiques. Disons d'emblée que malheureusement dans nos quatre cas qui sont rapportés, cet examen fait défaut.

I - TECHNIQUE D'ETUDE.

A - L'observation directe à la loupe.

Elle est capitale avant la prise des empreintes lorsque celle-ci prête à confusion ou à erreur car il existe des zones difficiles à enregistrer en raison de leur topographie.

B - La prise des empreintes varie selon les auteurs; nous en citerons seulement quelques unes :

1) - La photographie directe nécessite un technicien très entraîné, un matériel couteux et spécial, et surtout un malade coopérant.

2) - certains procédés utilisent un papier spécial

3) - La technique la plus simple et la moins onéreuse consiste simplement à l'aide d'un rouleau encreur en caoutchouc d'enduire la main du sujet et de l'appliquer ensuite sur une feuille de papier. L'emploi d'encre liposoluble "SPEED BALL" facile à éliminer par le simple lavage est pratique bien que le sèchage sur papier soit un peu long.

4) - Chez le petit nourrisson on peut, au moyen d'un ruban adhésif, décalcomanier les figures palmaires et digitales (LEJEUNE, RETHORE et COLL). Cette méthode adaptée de celle de COTTERMANN consiste à :

- laver la main de l'enfant sans employer l'éther

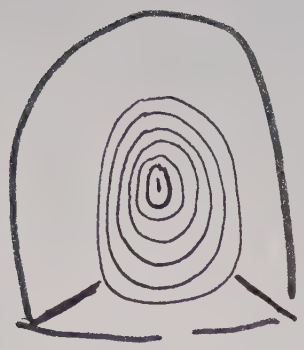
- étendre la main sur un plan dur sur sa face dorsale, un Aide maintient le poignet et les pulpes digitales, l'opérateur passe le rouleau sur la paume après l'avoir désencré légèrement sur une feuille de papier propre,

- ensuite, on applique les bandes de scotch de grande largeur sans appuyer, ni déraper,

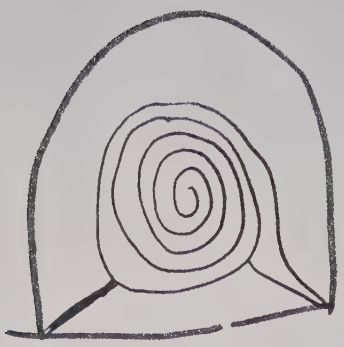
- elles sont appliquées ensuite sur un papier blanc pour reconstituer les figures palmaires,

- la prise des dactyloglyphes est plus difficile, l'opérateur passe le rouleau de la racine des doigts vers la pulpe tandis que l'aide, simultanément, applique la bande adhésive sur la partie des doigts qui vient d'être déplissée.
  Chez le nourrisson, l'image des quatre derniers doigts est relevée en bloc, le pouce est relevé séparément.

5) - Pour les études de masse, une méthode photographique par "Réflexion interne totale" a été proposée. Elle est intéressante mais son prix de revient en est élevé.



TOURBILLON CONCENTRIQUE **"WHORL"** TOURBILLON SPIRALE



BOUCLE À RAQUETTE CENTRALE

DOUBLE BOUCLE

TOURBILLONS COMPOSÉS

BOUCLE = **"LOOP"**

BOUCLE TRANSITIONNELLE

ARCHE

= **"ARCH"**

TENDED ARCH

DERMATOGLYPHES · des PULPES des DOIGTS

d'après **WALBAUM** (DIAGNOSTIC DERMATOGLYPHIQUE DANS LES ANNALES de PEDIATRIE dec 1966)

II - LES DERMATOGLYPHES NORMAUX.

Nous etudierons les empreintes au niveau des mains et des pieds :

A) - les mains :

1) - Sur les doigts, il existe des plis de flexion, normalement trois, correspondant aux intersections phalangiennes et métacarpophalangiennes. Au niveau du pouce, deux plis de flexion seulement.

- Les crêtes dermiques s'orientent selon trois modes : les tourbillons, les boucles, les arches.

L'arche (ARCH) (ARCO) est la figure la plus simple. Elles est constituée par l'empilement des crêtes les unes au-dessus des autres à la façon de couches géologiques (anti-clinal vu en coupe). Il n'y a pas de triradius excepté dans la "Tended Arch" des anglo-saxons où il existe un triradius médian à radiant distal avorté (Arche étirée de François), c'est une figure peu fréquente chez l'homme = 4% des figures des 2 mains - chez la femme 9% des figures des 2 mains.

La boucle (en anglais loop, espagnol asa) : elle ne comporte qu'un seul triradius, elle peut être radiale ou cubitale (Ulnar) selon que son ouverture se fait vers le bord radial ou cubital de la main. Une variété = la boucle transitionnelle (voir le schéma). Les boucles sont les figures digitales le plus souvent rencontrées, les cubitales représentent 61% des figures des doigts de la main gauche et 58% de la main droite.
Les boucles radiales sont rares : 4% seulement à gauche, 3% seulement à droite.

Le tourbillon (whorl) (torbellino) comporte par définition deux triradii.

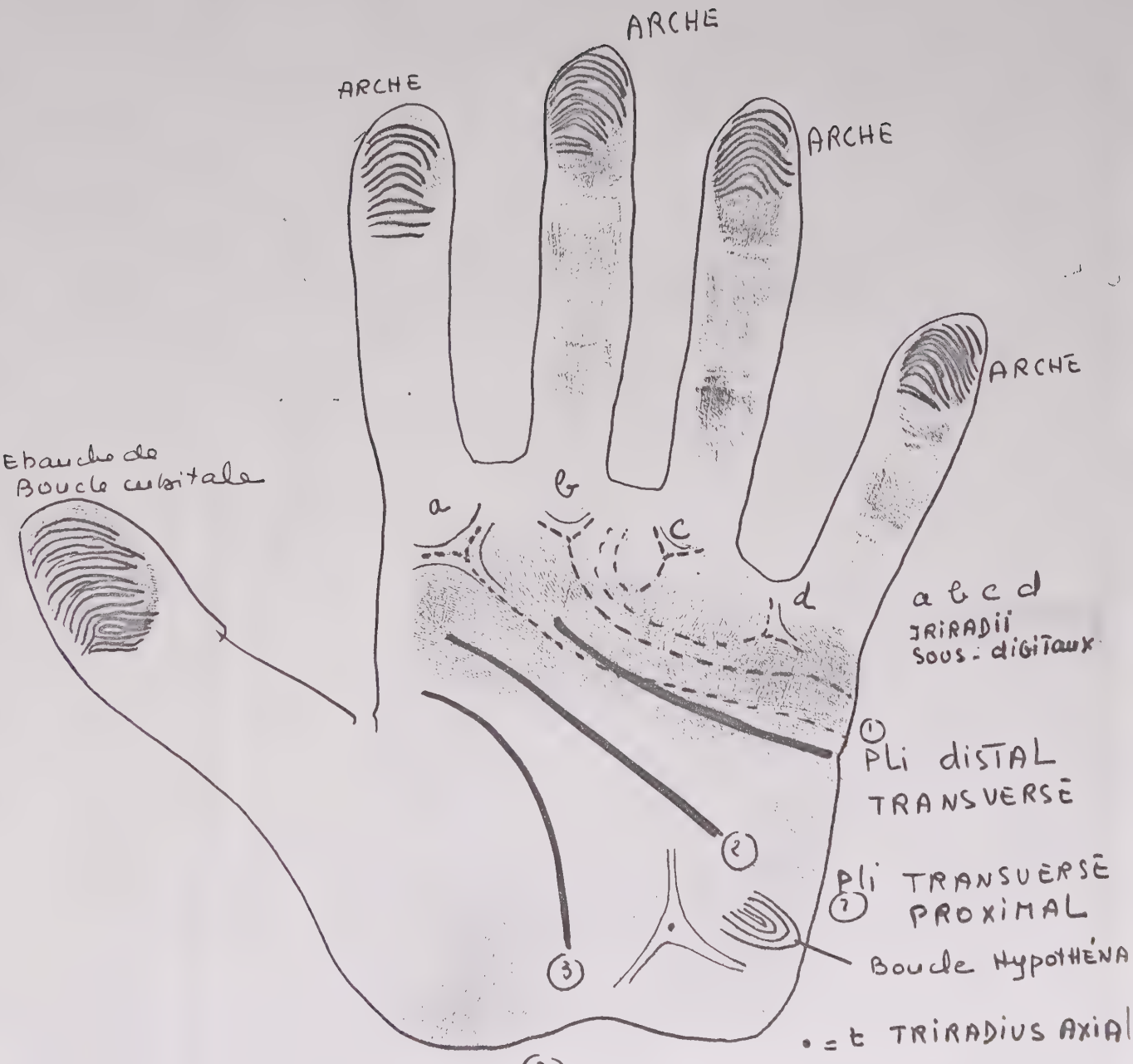
Le tourbillon vrai peut être concentrique ou spiralé.

Le tourbillon composé peut prendre la forme d'une boucle à raquette centrale ou d'une double boucle.

Il est très rare d'observer une symétrie des dermatoglyphes papillaires sur les deux mains; cependant c'est le cas pour la mère de l'enfant trisomique 13 rapporté par KAHN (thèse Nancy 1965).

- Le sexe influence sur la fréquence de distribution des dermatoglyphes, les femmes possèdent plus d'arches et moins de boucles que les hommes, qu'elles appartiennent à la race noire, jaune ou blanche.

- La polypsalidie (du grec psalis = arche) est peu habituelle dans la population générale, la décapsalidie ou présence d'arches sur toutes les pulpes est estimée à 0,11%. 80% des sujets normaux n'en possèdent aucune et seulement 2% de la population en possèdent plus de 6. Sur les dermatoglyphes rapportés ici, on relève huit arches (tous les doigts sauf les deux pouces).



INDICE de CUMMINS = a + b + c + d

DANS le CAS présent 4 + 5 + 9 + 9 = 27 (chiffre normal ≤ 27)

Les individus normaux ont en moyenne 20% de tourbillons et seulement 0,2% de la population possède des boucles radiales sur les pouces.

L' "intensité" des empreintes est liée à l'hérédité; on peut la calculer en comptant le nombre de crêtes traversées par une droite allant du triradius au centre de la figure considérée, par exemple :

- l'arche n'ayant pas de triradius , l'intensité = 0

- les boucles, en moyenne, ont un intensité = 12

- les tourbillons une intensité moyenne = 19 (ici l'existence de deux triradii fait choisir celui qui a la plus forte densité des deux).

Pour les dix doigts, on estime que la densité moyenne chez l'homme est supérieure à celle de la femme (145 contre 127).

2) - Sur les paumes : les chiromanciennes connaissent bien les trois plis de flexion palmaires qui sont les suivants (voir schéma) :

- les deux plis transverses :

DISTAL : ou (ligne de coeur) qui va de la base du deuxième doigt jusqu'au bord cubital de la main.

PROXIMAL : ou (ligne de tête) sensiblement parallèle au précédent et sous-jacent. Il part entre le pouce et l'index et se perd dans l'éminence hypothénar, sans atteindre le bord cubital de la main.

La réunion pathologique de ces deux plis réalise le pli palmaire transverse unique. Mais il peut se voir de façon exceptionnelle chez le sujet normal, 1% dans la population française, 3% seulement dans la race blanche, 11% des sujets de race jaune.

NOMENCLATURE des SECTEURS PERIPHERIQUES

2 : TRIRADIUS AXIAL

6. 8. 10. 12 : TRIRADII SOUS DIGITAUX.

- Le pli longitudinal radial (ligne de vie) : a une origine commune avec le pli transverse proximal; il limite en dedans l'éminence thénar et se termine à mi-chemin entre les bords cubital et radial du poignet.

Les dessins épidermiques de la paume s'organisent selon des directions déterminées par cinq triradii ou deltas.

On désigne, sous ce nom, une petite zone cutanée qui est le point de rencontre de trois lignes appelées "radiants", qui séparent trois systèmes différents de crêtes curvilignes.

a) - Le Triradius axial : est de tous le plus important. Sa position normale est dite (petit t) dans l'axe du quatrième doigt, en regard de la base du quatrième métacarpien; il sépare trois systèmes de crêtes : celles du thénar, de l'hypothénar et celles du talon de la main.

b) - Les 4 triradii sous digitaux sont désignés par la lettre a, pour l'index
b, pour le médius
c, pour l'annulaire
d, pour l'auriculaire

Ils sont situés à la partie distale de la paume en regard des articulations métacarpophalangiennes.

L'aire digitale est délimitée par les radiants distaux de chacun d'eux.

Les lettres majuscules A, B, C, D, correspondant aux quatre triradii indiquent les radiants proximaux de ceux-ci. Elles représentent les lignes palmaires principales de la main qui aboutissent à des régions variables de sa périphérie.

CUMMINS a donné des numéros aux régions périphériques de la paume. Cette nomenclature a légèrement été modifiée depuis par TURPIN et LEJEUNE, elles est la suivante :

Chaque triradius porte un numéro :

2 pour le t

12 pour le a

10 pour le b

8 pour le c

6 pour le d

Le secteur périphérique n° 1 va de la base du pouce au triradius t (2). Le secteur n° 3 du triradius t au milieu du bord cubital de la paume. (distance mesurée entre le pli de flexion proximal du quatrième doigt et le poignet).

Le secteur n° 4 fait suite au 3 et s'arrête au pli transverse distal, là où commence le secteur 5.

Le secteur 7 comble l'espace entre le 6 et le 8.

Le secteur 9 est celui entre le 8 et le 10.

Le secteur 11 est celui entre le 10 et le 12.

Les deux derniers secteurs vont pour le 13, jusqu'au pli transverse proximal de la paume. Pour le 14, de ce dernier pli jusqu'à la base du pouce (voir le schéma).

On peut chiffrer l'orientation des lignes palmaires principales en faisant la somme des chiffres des secteurs périphériques où elles aboutissent.

L'indice de CUMMINS est la somme de ces quatre chiffres. Normalement, il est égal ou voisin de 27 (voir l'ensemble du schéma). S'il est élevé, il témoigne d'une transversalité des crêtes, s'il est abaissé, de la verticalité des crêtes. En général, la main droite a un indice de transversalité plus élevé que la main gauche.

Une autre cotation est classique à partir des triradii.

Celle de PENROSE qui précise la position de t en fonction de l'angle formé par $\widehat{atd}$ (voir schéma). En position normale proximale, cet angle est inférieur à 48°.

L'inconvénient de cette mesure est de varier avec l'âge et WALKER a proposé de noter la position de t, en calculant le rapport suivant:

$$\frac{t - \text{pli distal du poignet}}{\text{pli distal du poignet - pli proximal du médius}}$$

40% est la limite inférieure admissible pour une position normale du triradius axial.

On peut brièvement évaluer la position de t selon sa forme.

- en position t, il prend l'aspect d'un λ

- en position t'' celui d'un T majuscule

- en position t''' celui d'un Y.

Quelques particularités peuvent se voir; s'il y a plusieurs triradii axiaux :

- la ligne T (radiant distal de t) est tracée à partir du triradius le plus proximal. S'il y a plusieurs radiants voisins, on choisit celui qui est le plus proche du bord radial de la main. La ligne T ou radiant distal se termine habituellement dans le premier espace interdigital (secteur périphérique n°13) dans 98% des cas à droite et 85% des cas à gauche.

L'absence d'un triradius sous-digital est possible (le plus habituellement le C). On le symbolise alors par le chiffre 0, ex: C0). Le caractère abortif du radiant correspondant est indiqué par la lettre X. On dira alors par exemple : a4, b7, CX, d11.

Enfin, signalons la possibilité de fusion de radiants, de triradii sous-digitaux, accessoires et inter-digitaux.

Quant aux pelotes palmaires, figures très habituelles des simiens inférieurs, elles sont chez l'homme un reliquat des pelotes embryonnaires.

Ce sont des formations inconstantes réalisées par des crêtes papillaires concentriques presque toujours situées en C7 (80% des cas) lorsqu'elles existent. On peut les retrouver parfois en 9 et très rarement en 11. P7 est plus fréquente à gauche qu'à droite. P9 se voit plus souvent à droite.

Les trois types fondamentaux d'empreintes peuvent se voir sur l'éminence hypothénar :

- arches
- tourbillons → spiral) très rares
  ou concentrique)
- boucles → radiale, figures les plus fréquentes surtout chez la femme, toujours très obliques.
  - cubitale transversales (moins fréquentes)
  - proximale à ouverture carpienne rarissimes.

La boucle cubitale s'observe chez 9% seulement des individus normaux. Les boucles radiales sont plus fréquentes (24% des sujets normaux) mais l'aspect le plus habituel consiste en la présence de crêtes papillaires rigoureusement parallèles (RABISCHRONY) Thèse Nancy 1960)

L'éminence Thénar et le 1er espace = les figures sont rares, parfois on retrouve une boucle en (14 - le plus souvent).

B) - Au niveau des pieds : On retrouve : les plis de flexion des orteils

- les triradii sous-digitaux
- l'aire ballucale où tous les types de figures décrites précédemment peuvent être retrouvés.

III - LES DERMATOGLYPHES PATHOLOGIQUES

Dans la trisomie 18 et les autres aberrations chromosomiques autosomiques -

Toutes les trisomies connues se caractérisent par des dermatoglyphes anormaux.

1 - Trisomie 18 :

Ces anomalies sont caractéristiques, signalées dès 1961, par UCHIDA. Elles sont surtout digitales, la paume n'étant que peu affectée par cette maladie.

Pour le diagnostic clinique de trisomie 18, cet examen prend une valeur considérable et permet, dans certains cas, d'écarter d'autres ensembles polymalformatifs à symptomologie voisine. Si l'absence des signes classiques dactyloscopiques permet habituellement de rejeter le diagnostic. en revanche leur présence ne permet évidemment pas de conclure au syndrome d'EDWARDS qui doit être confirmé par le caryotype.

Disons que l'anomalie typique consiste en l'augmentation de fréquence des arches; UCHIDA signale chez 18 malades : 6 arches ou plus dont huit malades ont une décapsalidie.

PENROSE (1963) voir schéma et WENDELL en 1964 ont confirmé l'existence de cette anomalie; cependant une boucle rudimentaire à une ou deux crêtes peut parfois remplacer l'arche caractéristique. LA FOURCADE, sur cinq observations, note :

- 1 fois une décapsalidie
- 2 fois 9 arches
- 1 fois 8 arches
- 1 fois 6 arches.

WALBAUM (déc. 66) rapporte cinq observations de sujets malformés, débiles mentaux, ayant un nombre d'arches important mais un caryotype normal. (Trois avaient des arches sur tous les doigts) et le cas n° 1, trisomique 18 seulement trois arches.

ROSS (1968) confirme la pauvreté des tourbillons et la présence assez fréquente d'une boucle radiale sur les pouces; l'absence de pli de flexion distal des doigts est fréquente (PENROSE 1963), (LA FOURCADE 1965) ou seulement il existe une ébauche de pli de flexion, la clinodactylie du cinquième doigt se voit avec une certaine fréquence. Mais l'augmentation de fréquence des arches se voit également dans : 1) la trisomie 13; 2) les trisomies partielles du bras court du 2 par translocation 2∿3; 3) dans la trisomie du bras court du 12 et dans certaines aberrations gonosomiques.

La paume de la main présente beaucoup moins d'anomalies si ce n'est un pli palmaire transverse inconstant, le plus souvent unilatéral (sept fois sur treize cas, UCHIDA et COLL en 1963).

Au niveau des pieds, on peut observer aussi des arches sur la pulpe des orteils

2 - TRISOMIE 21 :

- Sur les doigts, en dehors de leur aspect trapu et l'absence fréquente d'un seul pli de flexion du cinquième en raison de la brachymésophalangie (20% des trisomies 21) assez souvent une boucle radiale sur le quatrième doigt.

- Sur la paume, le pli simien ou palmaire transverse unique est souvent bilatéral.

En 1955, LEJEUNE & COLL, pour le diagnostic dermatoglyphique des trisomiques 21, font ressortir cinq signes fondamentaux auxquels est attribuée une cotation d'autant plus forte que le signe a plus de valeur.

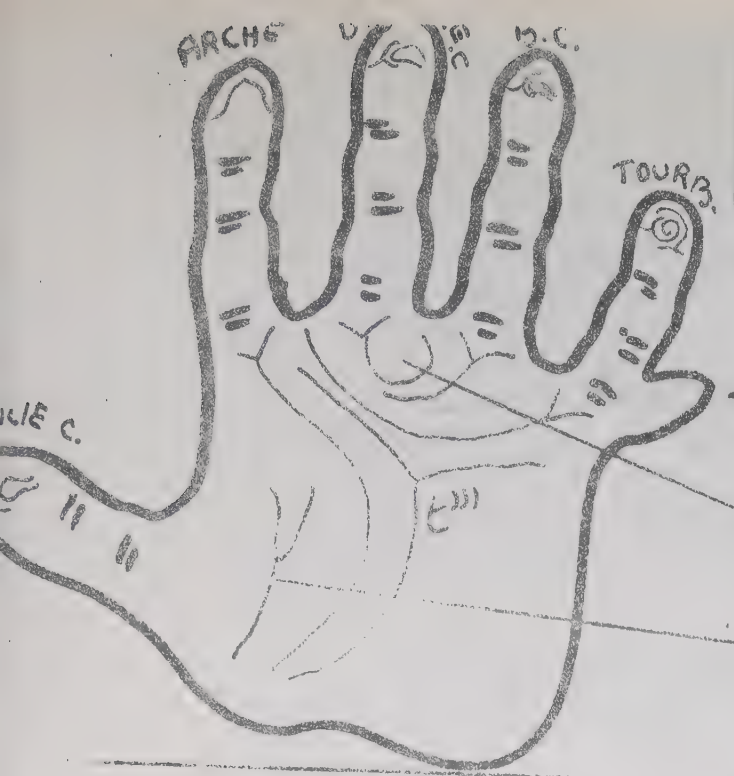
- le pli palmaire unique transverse = + 4
  (rare chez l'homme normal : 1%, présent chez 68% des trisomiques 21)

- le triradius axial en position t" = + 2

- l'orientation transversale des crêtes distales = + 1

- la boucle cubitale = + 1

- la boucle radiale = - 2



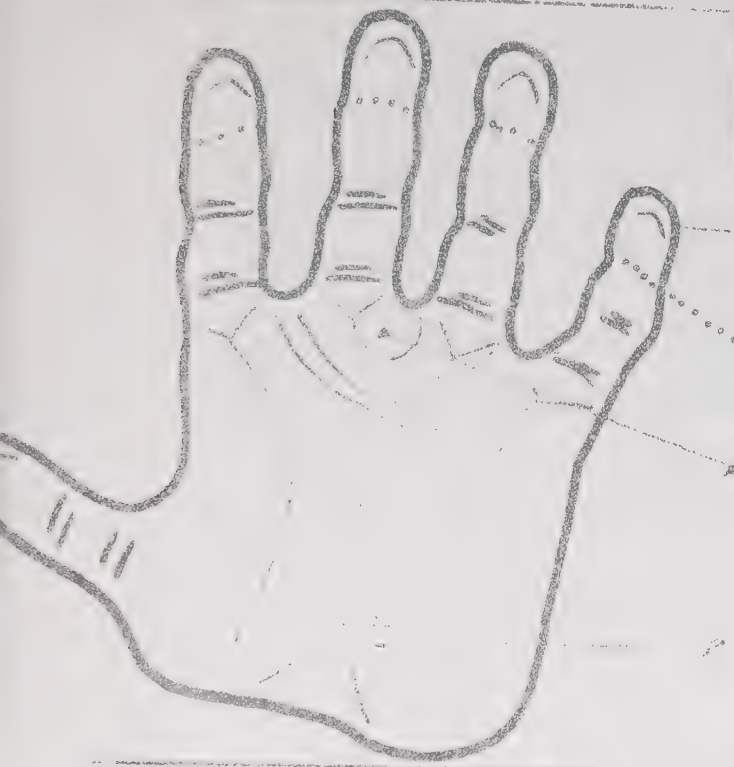
TRISOMIE 13.15 d'après PENROSE Nature 1963

→ DOIGT SURNUMÉRAIRE

t en position t'''

Boucle DIGITALE ENTRE IIIe et IVe doigt

→ STRUCTURES THENARIENNES



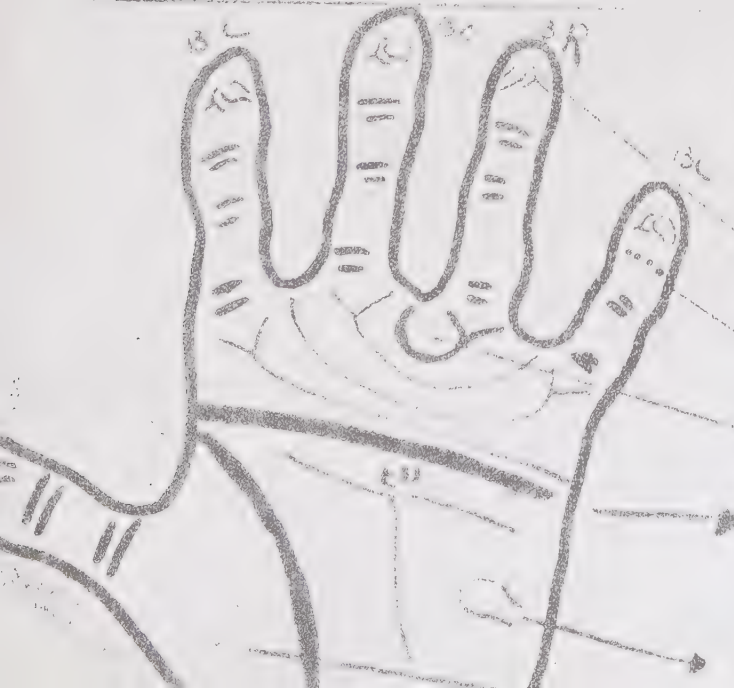
TRISOMIE 18. d'après PENROSE NATURE

→ PRÉPONDÉRANCE d'ARCHES +++

→ [illegible] de pli de flexion DISTAL [illegible]

Boucle DIGITALE entre IIIe et IVe d[illegible]

[illegible] t'



TRISOMIE 21. d'après PENROSE NATURE 1963 ET TURPIN JEUNE 1965

Boucle Radiale sur le 4e doigt

ABSENCE fréquente d'un pli de flexion

BOUCLE DIGITALE

→ PLI PALMAIRE TRANSVERSE UNIQUE

t RI RADIUS en position t''

Boucle [illegible]

Le chiffre va donc de 4 à 16.

Un chiffre supérieur à 5 évoque une trisomie 21 et le seul emploi de cet indice permet le diagnostic dans 95% des cas.

La présence d'une boucle cubitale hypothénarienne est retrouvée dans de nombreux cas.

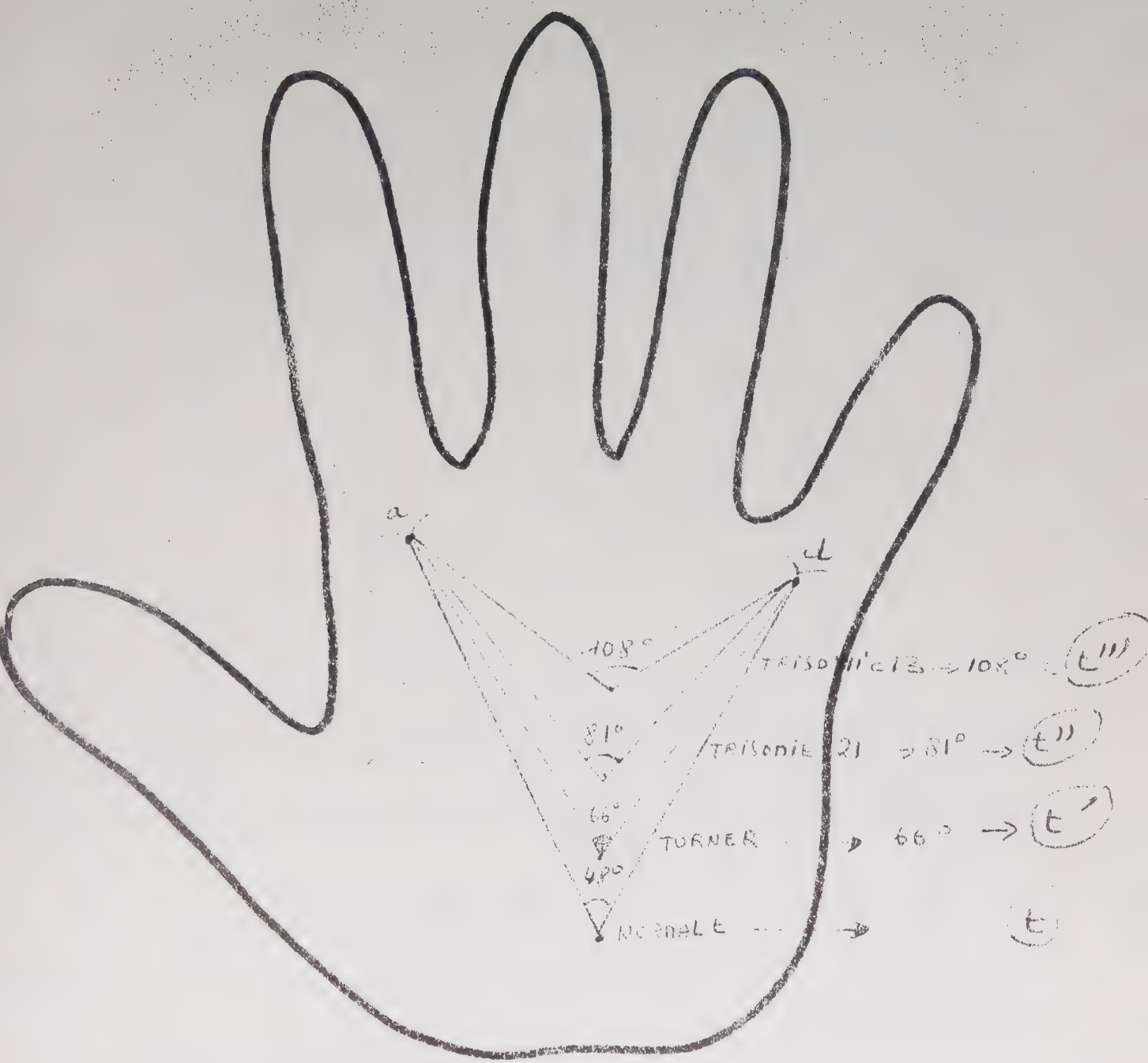
Par ailleurs, LEJEUNE considère comme un caractère de la série "mongolienne" un indice de CUMMINS supérieur à 31.

Les crêtes papillaires de la partie distale de la main de ces sujets sont volontiers transversales, alors que l'orientation oblique est normale.

Les boucles à ouverture cubitale sur tous les doigts sont fréquentes, ou bien boucles à ouvertures radiales présentes sur les quatrième et cinquième doigts.

L'intensité totale des empreintes digitales de ces sujets trisomiques 21 est beaucoup moins variable que chez les sujets normaux.

Aux pieds : les crêtes papillaires sont rares dans la région hallucale - fait que l'on peut, peut-être, rapprocher de l'absence habituelle de figures thénariennes.



ANGLES NORMAUX ET PATHOLOGIQUES du TRIRADIUX AXIAL avec les TRIRADII Sous digitaux a et d d'après PENROSE NATURE 1963.

TURPIN et LEJEUNE ont étudié comparativement les dermatoglyphes des trisomiques 21 et des simiens inférieurs.

Nous rapportons, ici leurs résultats et leur tableau :

	TRIRADIUS AXIAL	FIGURE HYPOTHENARIENNE	UNIQUE PLI PALMAIRE TRANSVERSE	CRETES PALMAIRES DISTALES	PELOTES		
					C7	C9	autres
ME NORMAL	t	aucune ou boucle radiale	non	obliques	oui		rare
MPANZE	t, t', ou t"		non	longitudinales			oui
NG-OUTAN	t"	tourbillon	non	longitudinales			oui
SOMIQUE 21	t"	boucle cubitale	oui	transversales		oui	oui
GES INFERIEURS	t"	boucle cubitale	oui	transversales		oui	oui

On a constaté, par ailleurs, que 80% des mères de trisomique 21 possédaient un t en position anormale t".

3 - TRISOMIES 13 et 15 :

Les particularités dermatoglyphiques sont voisines de la trisomie 21.

Cependant,

- le triradius axial est encore plus distal (il est en position t"). Sur dix cas rapportés par TURPIN & LEJEUNE en 1965: tous avaient un triradius axial élevé.

- le pli palmaire transverse est fréquent, unilatéral ou bilatéral (UCHIDA 1961).

- des structures papillaires peuvent se voir au niveau de l'éminence Thénar.

- au niveau de la plante des pieds, l'on peut constater dans certains cas la présence d'une arche à concavité antérieure qui enserre l'ensemble des orteils (UCHIDA 1962).

CONCLUSION : Telles sont les anomalies dermatoglyphiques des principales trisomies autosomiques. Cette distorsion est le reflet secondaire de gènes anormaux venus troubler le développement foetal à son stade tout initial.

f) les malformations internes :

Nous les étudierons par ordre de fréquence décroissante, c'est ainsi que nous décrirons d'abord les malformations du coeur qui sont pratiquement constantes, puis successivement les malformations :

. rénales,
. digestives,
. osseuses,
. enfin les anomalies du système nerveux central.

N° I : LES MALFORMATIONS CARDIAQUES.

Qu'il s'agisse de trisomie 13, 18, ou 21, les atteintes cardiaques sont toujours très importantes et bien souvent la cause du décès de ces nourrissons.

WARKANY a trouvé 68 malformations du coeur sur 84 nécropsies et par ordre de fréquence :

les CIV : (62 cas)
les CANAUX ARTERIELS : (47 cas)
le FORAMEN OVALE : (19 cas)
les STENOSES PULMONAIRES : (18 cas)
la valve AORTIQUE BICUSPIDE : (15 cas)

Les malformations cardiaques sont donc les plus fréquentes. Elles portent le plus souvent sur le septum et les valvules. La communication interventriculaire est de loin la plus souvent rencontrée. Elle s'accompagne dans la majorité des cas d'une HVD, ou s'associe à une CIA. Elle peut faire partie d'un canal atrio-ventriculaire. Nos observations présentent toutes les quatre une communication interventriculaire.

Les CIA sont un peu moins fréquentes. Les canaux artériels et les lésions valvulaires sont très souvent remarqués. Celles-ci sont tricuspides ou mitrales, elles accompagnent généralement une malposition aortique ou une communication interventriculaire. Très typique serait l'association :

bicuspidie pulmonaire + CIV

Les sténoses pulmonaires et les coarctations aortiques se voient avec une égale fréquence.

Plus rares sont les hypoplasies ventriculaires gauches
. une veine cave, supérieure à gauche,
. ou la présence d'arcs aortiques.

Telles sont donc les principales malformations rencontrées au niveau du coeur dans la trisomie 18, toutes ces anomalies se retrouvent également dans le syndrome de Patau avec des fréquences voisines sauf pour la tétralogie de Fallot qui s'observe davantage dans cette dernière.

WARKANY étudiant 272 nécropsies d'enfants trisomiques 21. découvre 140 anomalies cardiaques. Ces atteintes sont toutefois moins sévères que dans les cas

précédents ce qui leur permet une survie prolongée.

Là encore, la CIV vient en tête de liste, puis la CIA, enfin le canal artériel.

Un cas très particulier d'anévrysme du septum ventriculaire a été décrit par CHESIER en 1970. En réalité, il s'agissait d'une trisomie partielle par translocation du bras long du 18 sur un bras long du chromosome N° 4.

N° 2 : LES MALFORMATIONS URO-GENITALES.

Dans la trisomie 18, les malformations urinaires sont assez fréquentes.

Pour notre part, sur 4 malades, 2 présentaient une anomalie :
soit absence du calice moyen du rein gauche,
(1ère observation),
soit artère rénale polaire inf (4ème observation).

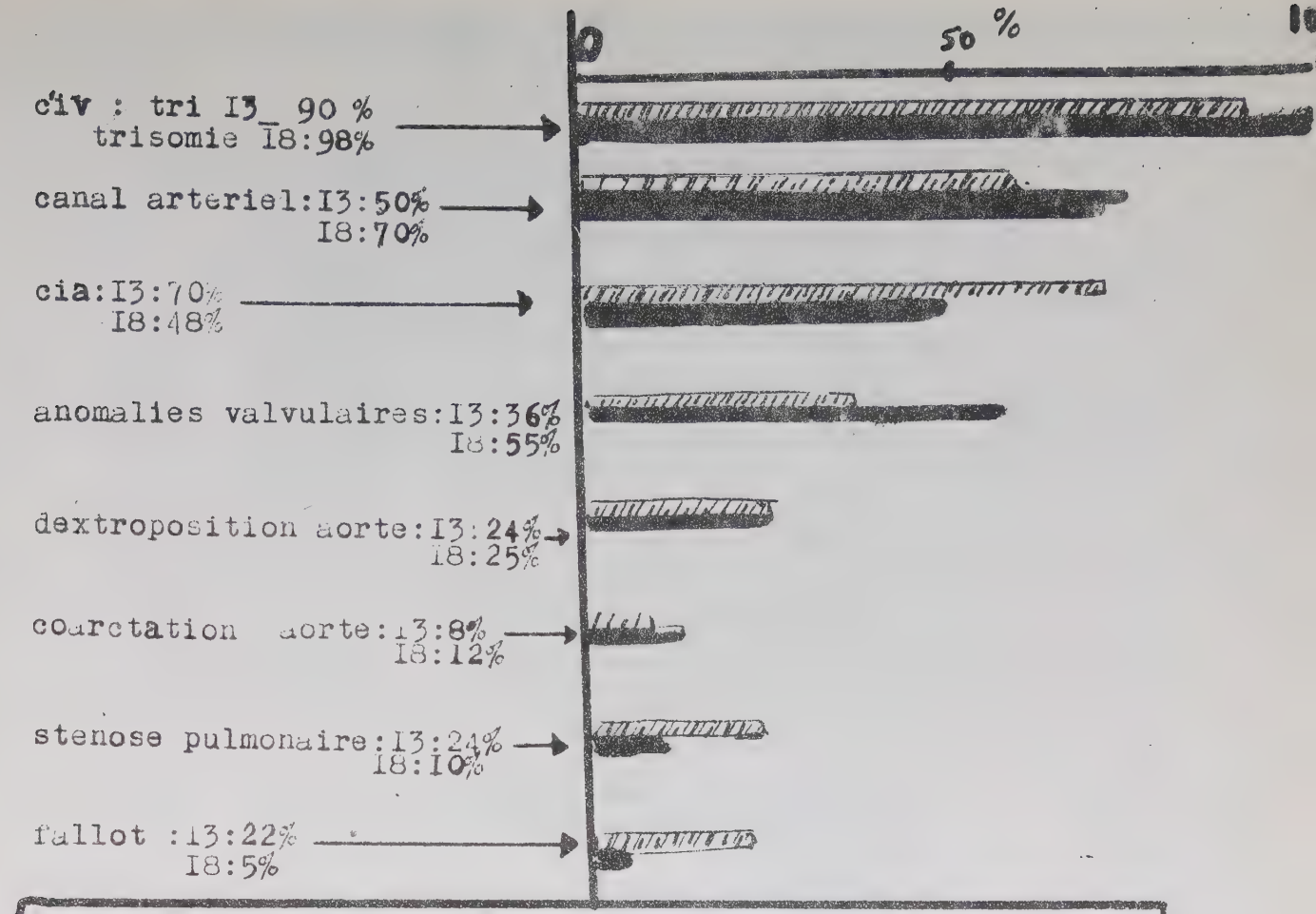
Les duplications des uretères et surtout LE REIN en fer à cheval semblent être les anomalies les plus courantes et les plus typiques.

PARAIRE dans sa thèse (1966) rapporte les résultats d'une étude portant sur 116 observations relevées dans la littérature; il a noté 47 malformations des voies urinaires, réparties en :

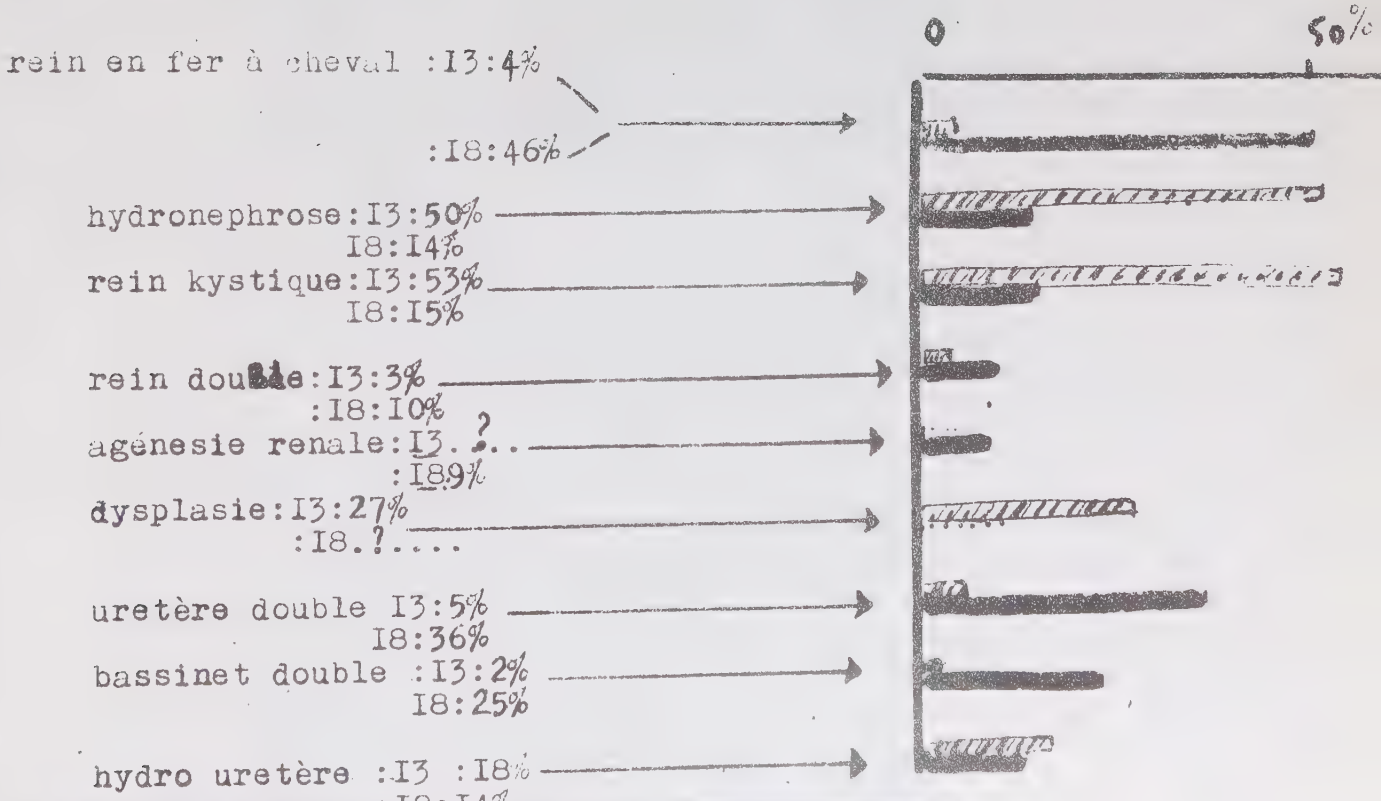
anomalies de nombre - en plus (reins surnuméraires)
- en moins (agénésie : 4 cas)

anomalies de structure et de volume dans 10 cas
- hypertrophie bilatérale (SMITH)
- ou unilatérale (LEWIS)
- kystes (5 malades)
- hamartomes des tubes rénaux
(1 cas, ROSENFIELD)
- lobulation des reins de type foetal.

anomalies de forme : 24 reins en fer à cheval sont rapportés dont 3 étaient associés à une malformation de l'uretère :
(double ou s'unissant avant de se jeter dans la vessie).



Varietes d'atteinte cardiaques comparées dans les trisomies D et E d'après BOCQUET et reevaluées en FREQUENCES ABSOLUES



Malformations urinaires chez le TRisomique I3 et I8 D'après BOCQUET reevaluees en frequences absolues

anomalies de localisation :
- rein thoracique (SMITH)
- rein pelvien ectopique

anomalies de rotation, avec uretère descendant sur la face antérieure du rein.

anomalies du bassinet : 12 fois, il signale la malformation pyélique (dédoublement) ou (hydronéphrose).

anomalies de l'uretère : 15 cas, toujours accompagnés de malformations rénales :
- duplication urétérales
- dilatation urétérale

anomalies vésicales : (3cas)
- urétérocèle
- diverticule vésical
- hamartome de la vessie

Au cours de la trisomie 13, les malformations urinaires sont encore plus fréquentes, et sur 51 observations, on retrouve 8 cas de kystes rénaux qui semblent très caractéristiques du syndrome de Patau. Ils ne sont, le plus souvent, visibles qu'histologiquement.

WARKANY (1966) relève, aussi, la présence de micro-kystes 10 fois sur 31 autopsies. Il note également des duplications rénales et urétérales.

Pour les trisomies 21, le pourcentage de malformations urinaires n'est pas plus important que celui trouvé dans la population générale.

WOLFF sur 34 autopsies de trisomiques 21 n'a trouvé que :

- une atrésie de l'uretère
- une hypoplasie du rein gauche
- un rein polykystique

MALFORMATIONS GENITALES

Dans deux de nos observations, nous avons noté une hypertrophie des organes génitaux externes.

Dans l'ensemble, les malformations génitales sont plus rares dans le syndrome d'EDWARDS que dans la trisome 13. En effet, chez le garçon, on ne trouve

qu'une cryptorchidie ou des anomalies mineures du scrotum ou du pénis.

Chez la fille, on peut rencontrer comme c'est le cas pour 2 de nos observations, une hypertrophie clitoridienne assez nette.

En règle générale, il n'y a pas d'anomalies du tractus génital, mais des cas exceptionnels d'utérus bifide, d'hypoplasie utérine ou d'atrésie vaginale ont été rapportés.

Au contraire dans les trisomies 13, on signale dans les deux sexes des anomalies plus fréquemment. Chez le garçon, la cryptorchidie est presque constante. Des anomalies scrotales sont fréquentes. Le scrotum peut former un bourrelet qui encapuchonne le pénis. Ce dernier peut aussi être le siège d'un hypospadias ou être simplement hypoplasique.

Chez la fille, porteuse d'une trisomie 13, les anomalies génitales internes sont très habituelles. L'utérus bicorne est presque constant, parfois associé à un vagin double.

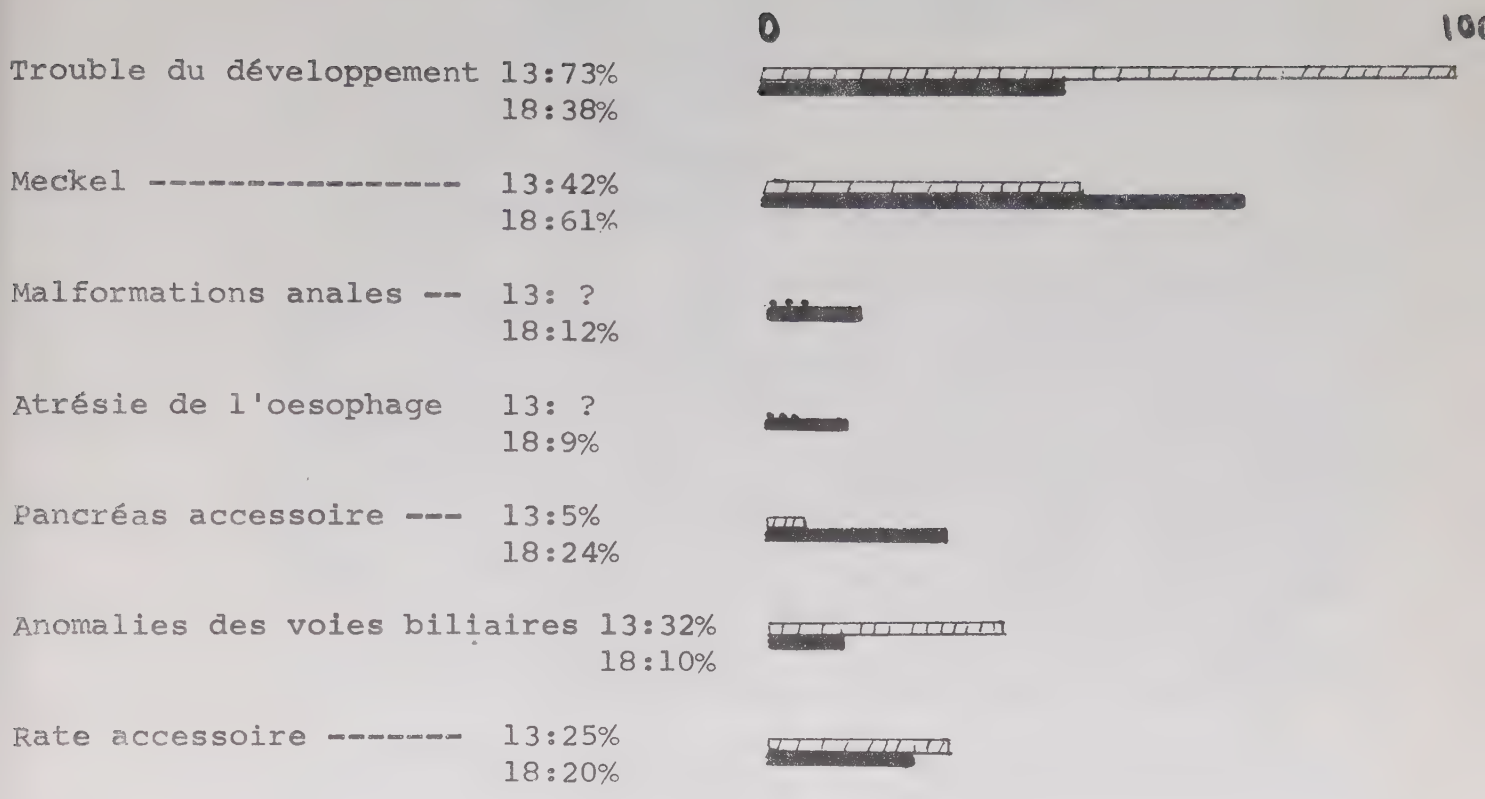
Chez le trisomique 21, on trouve des anomalies de même nature. La cryptorchidie là aussi est fréquente, parfois il s'agit d'une simple ectopie testiculaire unilatérale. Chez la fille, il peut exister une atrésie vaginale.

N° 3 LES MALFORMATIONS DIGESTIVES.

Dans la trisomie 18, on remarque une très grande variété de malformations intestinales, bien plus que dans les autres trisomies.

Sur 84 cas, WARKANY rassemble :

- 19 diverticules de Meckel; cette anomalie semble la plus fréquente, (61% des cas). Elle était présente dans notre 2ème observation.
- 13 malrotations
- 6 rates accessoires (de même que dans notre 2ème observation)
- 5 lobulations anormales du foie.



MALFORMATIONS DIGESTIVES COMPAREES DES TRISOMIES 13 et 18 D'APRES LES 150 CAS DE TRI 18 et 96 CAS DE TRI 13 RECENSES PAR BOCQUET EN 1968.

- 4 pancréas ectopiques,
- 3 anomalies trachéo-oesophagiennes,
- 2 atrésies biliaires,
- 2 anus imperforés,
- 2 sténos du pylore,
- 2 sténoses des conduits biliaires.

En résumé, il s'agit souvent d'une malrotation de l'anse intestinale primitive, ou d'un diverticule de Meckel, ce que l'on voit également dans la trisomie 13; celle-ci peut en outre comporter d'autres anomalies telles que omphalocèle ou encore hernies ombilicales; ALPERT en 1969 rapporte que sur 19 autopsies, 10 syndromes d'Edwards étaient confirmés par le caryotype et 9 typiques cliniquement, il existait 7 cas d'hépatite néonatale dont 2 avec atrésie biliaire. Dans le cas princeps décrit par Edwards, des cellules géantes hépatiques furent observées; dans les neuf années qui suivirent, 10 cas ont été trouvés associés à une anomalie hépato-biliaire dont 2 atrésies.

En fait, il semblerait que cette atrésie des voies biliaires soit secondaire à l'hépatite et non pas une anomalie morphologique faisant partie du syndrome d'Edwards résultant ainsi de l'inflammation de l'épithélium des voies biliaires qui pouvaient se sténoser secondairement comme dans le cas de l'hépatite de la rubéole.

Quant à la sténose duodénale, elle accompagne classiquement et réellement avec une grande fréquence la trisomie 21.

Plus rarement, on peut voir une imperforation anale ou un mégacolon congénital.

N° 4 : LES MALFORMATIONS SQUELETTIQUES :

Elles seront vues plus loin au chapitre de la radiologie.

N° 5 : LES MALFORMATIONS CEREBRALES DE LA TRISOMIE 18 :

Il n'y a pas en principe de malformations majeures comme ceci est la règle dans le syndrome de Patau; WARKANY a relevé sur 84 nécropsies:

- 3 fois l'absence de corps calleux,
- 3 fois l'absence de faux du cerveau,
- 5 fois un myelo-méningocèle,
- 5 fois une anomalie de la giration,
- 4 fois une hydrocéphalie,

BOCQUET signale des anomalies semblables mais elles restent toutefois assez exceptionnelles. On peut retenir par ordre de fréquence (voir le schéma) :

- la microcéphalie
- la microphtalmie (voir chapitre consacré aux malformations oculaires)
- l'hydrocéphalie,
  les anomalies du corps calleux
  et les anomalies du cervelet (petitesse),
- l'arhinencéphalie qui est ici rare.

Microscopiquement :

On a signalé des hétérotopies cellulaires qui sembleraient plus fréquentes qu'on ne le pensait.

TERPLAN (1970) rapporte 16 cas de trisomie 18 dont 13 avec hétérotopie cellulaire: (cellules gliales indifférenciées et neuroblastes dans la paroi des ventricules latéraux); ces hétérotopies paraissent provenir d'une formation excessive de neuroblastes embryonnaires qui ont arrêté leur migration dans la substance blanche périventriculaire.

Par ailleurs, il remarque la petitesse du cerveau: (poids oscillant entre 220grs et 440 grs.

Les trisomies 13 sont très touchées sur le plan encéphalique. L'atteinte la plus remarquable est sans doute l'arhinencéphalie ou absence plus ou moins totale de bulbes et tractus olfactifs. Accompagnant ce trouble majeur du clivage médian du cerveau primitif, en deux hémisphères, on note:

- l'agénésie du corps calleux,
- les hypoplasies frontales,
- les hypoplasies du chiasma,

- l'absence du sillon interhémisphérique,
- l'holoprosencéphalie = masse cérébrale unique, sphérique avec un seul ventricule médian;

On trouve également d'autres atteintes, en particulier:

- les anomalies du cervelet touchant soit les hémisphères, soit le vermis médian,
- les hydrocéphalies,

les hétérotopies sont ici pratiquement CONSTANTES lors de l'examen systématique microscopique de l'encéphale.

Dans les trisomies 21, on n'a pas décelé de lésions neuropathologiques. Le cerveau réalise seulement un "aspect simplifié".

N° 6 : LES MALFORMATIONS PULMONAIRES :

En dehors des troubles respiratoires néonataux, ces enfants présentent parfois des troubles organiques de leur appareil pulmonaire.

Nous rapportant toujours à l'étude de WARKANY où il relève 2 atrésies choanales, 1 agénésie pulmonaire et 1 hernie diaphragmatique sur 84 syndromes d'Edwards, nous avons remarqué en réalité que les anomalies constatées sont mineures; (simple différence de profondeur des scissures dans certains cas) - un cas d'hémosidérose pulmonaire est connu (ORSINI), survenue chez une fille porteuse d'une trisomie 18 à l'âge de 7 ans 1/2 - l'étiologie de cette maladie est-elle liée à la dysplasie des tissus élastiques : fibres élastiques pulmonaires ? l'hémosidérose n'est peut-être pas primitive mais plutôt secondaire à la cardiopathie, ou encore liée à un processus immunitaire (anticorps anti-poumons ?).

Dans le cadre de la trisomie 13 de façon assez exceptionnelle, on a pu voir:

- une atrésie des choanes,
- un situs inversus pulmonaire avec retour veineux anormal,
- une lobulation pathologique des poumons (WARKANY)
- une dilatation des bronches (BOCQUET).

N° 7 : MALFORMATIONS DES GLANDES ENDOCRINES :

WEBER en 1964 a signalé l'absence de tissu parathyroïde; sur le corps thyroïde, on a remarqué parfois l'absence d'isthme ou la présence de kystes; une surrénale a pu être trouvée en position ectopique mais en règle les glandes endocrines sont peu atteintes.

Ces atteintes sont aussi très rares dans la trisomie 13. Tout au plus, peut-on signaler la possibilité :

. de variation dans la taille et la position de l'hypophyse,

. des surrénales extopiques,

. des modifications peu importantes du corps thyroïde.

Chez le trisomique 21, la possibilité d'hypo ou d'hyperthyroïdie est connue depuis longtemps; de même l'on sait la possibilité d'un hypofonctionnement gonadique chez ces sujets.

Rapidement et en consultant les tableaux comparatifs des fréquences absolues des divers types de malformations rencontrées au cours des trisomies 13 et 18, nous pouvons dégager leurs principaux caractères différentiels:

Sont plus prépondérants dans la trisomie E que dans la trisomie D les traits suivants :

. le sexe féminin,

. l'occiput saillant,

. l'implantation basse des cheveux,

. le chevauchement de l'index,

. les malformations cardiaques où viennent en tête : CIV, anomalie des valvules,

. le rein en fer à cheval,

. le diverticule de Meckel.

Sont plus fréquentes dans la trisomie 13 et évocateurs de celle-ci, les signes suivants :

. l'égalité de sexe, (autant de garçons et de filles atteints),

. la microphtalmie,

. le front fuyant,

. les ulcérations du scalp,

. les malformations du massif facial supérieur: (bec de lièvre, division palatine)

. la polydactylie,

. l'ARHINENCEPHALIE (dans la trisomie D, les malformations neurologiques viennent en tête suivies des malformations cardiaques, génitales et rénales puis digestives),

. les malformations OCULAIRES,

. la tétrade de Fallot

. les kystes RENAUX

. l'hydronéphrose,

. la malrotation intestinale,

. la cryptorchidie,

. l'utérus bifide.

G/ Evolution et durée de vie.

TURPIN et LEJEUNE en 1965 notaient la viabilité extrêmement faible de ces sujets et établissaient l'âge moyen aux alentours de 2,9 mois ± 1,2 pour 11 garçons, 4,2 mois ± 0,8 pour 31 filles.

Nos 4 sujets ont eu une durée de vie en moyenne de 44,5 jours, étant donné le petit nombre d'observations ceci n'a pas de valeur statistique mais cela confirme les résultats que l'on peut retrouver dans la littérature.

Trois de nos sujets sont morts dans la 4ème semaine de leur vie, un seul a survécu 1 mois et 12 jours.

En règle générale, les trisomiques 18 décèdent avant l'âge de 6 mois mais il existe incontestablement des cas où l'enfant peut survivre plus longtemps; exemples de UCHIDA 1966 et TOWNES 1967 qui citent deux enfants encore vivants à l'âge de 6 ans. Le cas de WEISS 1962 (fille ayant vécu 7 années), celui de WEBER en 1964: sujet décédé à l'âge de 11 ans ou encore celui de HOOK en 1965 : sujet encore en vie à l'âge de 15 ans.

GEISER en 1969 signale le cas d'un enfant de 11 ans 1/2 né en 1957. Il s'agissait d'un garçon ayant présenté des difficultés respiratoires à la naissance mais qui avait franchi le cap des premiers mois. Il était porteur d'une cardiopathie avec gros souffle systolique, d'une hernie qui avait été opérée à l'âge de 8 mois et à l'âge d'un an, la découverte d'une tumeur de Wilm's avait entraîné une néphrectomie gauche. L'absence de réapparition de cette tumeur avait permis à l'enfant d'atteindre l'âge de 11 ans 1/2, date à laquelle il pesait 10 kilos et mesurait 97cm. Par ailleurs, il présentait une cécité de l'oeil droit.

En 1970, BARGMANN rapporte le cas d'une enfant de 8 ans très retardée à caryotype 47 XX + 18.

Tous ces cas sont en fait rares, ils peuvent même poser le problème de mosaïques passées inaperçues ou inaccessibles en raison des tissus atteints (cas de WARKANY sujet de 8 ans 1/2), (KULAROWSKI : 7 ans), (HOOK 15 ans), et (FRANCOIS 10 ans) qui sont des mosaïques. Presque tous les trisomiques 18 décèdent dans le premier semestre de la vie. Quant aux trisomiques 13, leur espérance de vie est encore bien moindre.

Le trisomique 21 peut actuellement atteindre l'âge adulte. Chez lui, le vieillissement précoce le fait passer très vite de l'adolescence à la sénilité. Sa survie est actuellement fonction des malformations cardiaques. Les chiffres suivants font ressortir les chances de survie des trisomiques 21. Cette tare est subléthale, on en trouve 1/40 avortements spontanés; à la naissance, la fréquence est de 1,5/1000 puis dans la population générale le pourcentage tombe à 1/3000.

B/ BIOLOGIE ET IMMUNOLOGIE :

Etude des cellules sanguines dans les trisomies 18.

BAUGHAN en mars 1969, avait étudié chez 5 patients l'activité de plusieurs enzymes erytrocytaires et leucocytaires, il rapporte 5 cas de trisomie 18, sans mosaïcisme, chez lesquels il n'a pas rencontré de très grosses anomalies, cependant tous avait un volume corpusculaire plus élevé que la population générale du même âge.

Dans un cas, il a retrouvé une légère anémie, et dans la série leucocytaire il n'a pas rencontré d'anomalies majeures. Excepté, dans un cas, un taux de GB un peu bas. En ce qui concerne le résultat des études enzymatiques, dans 4 cas, l'activité de l'HEXOKINASE était très augmentée, par ailleurs l'activité des enzymes erytrocytaires sont à peu près égales à celles des témoins du même âge.

Cette augmentation isolée de l'hexokinase pose des problèmes, mais il reste difficile de dire si elle est due à la présence supplémentaire d'un gène sur le chromosome en excès, car l'on sait que cette enzyme est habituellement plus importante dans les réticulocytes, or, chez deux patients, elle coexistait avec une réticulocytose appréciable.

Dans un cas seulement, un taux assez bas de phosphofructokinase a été noté. En ce qui concerne le taux des enzymes du leucocyte normal, les variations physiologiques très importantes ne facilitent pas l'appréciation d'une anomalie patente. Cependant BAUGHAN semble trouver que le taux de cette enzyme leucocytaire chez les trisomiques 18 est plus bas que celui des témoins.

Seulement, quelques auteurs ont étudié également ce problème, (NADLER et HSIA en 1966). Leur étude a

montré une activité glucose - 6 - phosphate deshydrogénase normale, une phosphatase acide diminuée et une phosphatase alcaline augmentée.

Ils avaient remarqué également que le volume corpusculaire moyen était plus élevé chez les trisomiques.

Pour la lignée rouge et les groupes sanguins, il est rapporté un cas d'anomalie dans le groupe Duffy . (SIMMONS : Nature 1965).

Dans la trisomie 21, on a constaté une lobulation des noyaux des polynucléaires neutrophiles nettement diminuée, et l'abaissement secondaire de l'indice de segmentation nucléaire, certains ont rapporché cette anomalie particulière à la fréquence élevée des leucémies aiguës chez ces sujets (20 fois plus que dans la population générale).

L'étude des anomalies enzymatiques, chez eux a montré également qu'il existe des troubles du métabolisme du tryptophane et que l'élimination urinaire des métabolites de celui-ci est diminué car il existe une accélération de la voie métabolique par la hydroxycyrurénine; par ailleurs, certains ont remarqué que le taux de sérotonine plaquettaire était abaissé, on a suggéré qu'il pouvait s'agir d'un trouble consécutif à la perméabilité de la membrane plaquettaire, les sujets trisomiques 21 ont une élèvation remarquable de l'activité en galactose 1 phosphate uridyl-transférase. Les éléments blancs du sang en sont seuls responsables. Ce sont également eux qui ont une activité en phosphatase alcaline supérieure au sujet normal. Par contre, la lignée rouge ne présente aucune anomalie.

Les troubles sanguins dans les trisomies 13 consistent en une lobulation anarchique du noyau des globules blancs, qui peuvent présenter aussi des "projections nucléaires"; on a également trouvé la présence d'une hémoglobine GOWER 2 anormale.

En réalité, les résultats des dosages des immunoglobulines ont posé davantage de problèmes :
déficit en immunoglobuline et rapport étroit avec la perte d'une partie du chromosome 18 ?

Seule, notre observation N° 4 comporte un dosage des immunoglobulines sanguines, (Griscelli) les résultats suivants ont été trouvés :

IgG : 4,80mg/ml
IgA : I,175 mg/ml (traces)
IgM : 0,43 mg/ml (augmenté)

Un autre cas de trisomie 18 (HECHT et RUDD 1969) présentait aussi un déficit en immunoglobuline A. Ceci semble donc contradictoire avec les résultats des auteurs qui associaient le déficit enzymatique à une absence d'un fragment du chromosome 18 puisque dans notre cas le sous dosage enzymatique est au contraire associé à un sur-dosage génétique. Ces auteurs soupçonnaient donc que le locus de la synthèse des immunoglobulines se situait à l'extrêmité d'un des bras du chromosome 18. Nous avons rassemblé dans un tableau les principales observations de ce type relevées dans la littérature :

AUTEURS	SEXE	AGE	CARYOTYPE	IMMUNOGLOBULINES
Feingold 1968	M	3 ans	18.r	IgA=0 IgG ↘
	F	9 ans	18 q -	IgA=0
Finley 1968	F	14 ans	18 r	IgA=0
Richards 1968	M	11 ans	18 r	IgA, IgM, IgG normales
Stewards 1968	F	3 ans1/2	18 q-	IgA=0
	M	18 mois	18 r Mosaïque ?	IgA : nle.
Borgaonkar 1969	F	31 ans	18 r	IgA, M, G, nles
	M	20 mois	18 q	IgA↘ IgM, IgG nles
De Grouchy 1969	F	6 ans	18 q-	IgA=0 IgG ↗ IgM : nle
	F	6 ans	18 p-	IgA ↘ IgG, IgM nle
5 cas	M	14 ans	18 r	IgA ↘ IgG et IgM ↗
	F	12 ans	18 r	IgA↘ IgG et IgM nl
	F	18 ans	18-	IgA, IgG, IgM nles
Hecht 1969	M	7 mois	18 q- partiel	IgA ↗
	F	5 ans	47 XX + 18	IgA↘ IGG↘, IgM↘
Jensen 1969	femme et sa fille	48 ans	46 XX 18r	YM anormale et ↗ paraproteine
		12 ans	18 r	↘ M, ↘ A, ↘G nles
Ruvalcaba 1969	F	18 ans	p-	IgA=0 IgM↗
ntl et Smith			18p-	IgA↘

Les principaux résultats des dosages des immunoglobulines, dans les délétions du chromosome 18, sont les suivants:

Feingold et Coll en 1968 avaient trouvé une absence d'IgA dans un cas de chromosome 18 en anneau et de délétion du bras court du 18.

Des taux bas ou nuls ont été rapportés par Finley, Richards; Stewards, Borgaonkar, de Grouchy, Hecht, Jensen, Ruvalcaba, Daentl et Smith; tantôt dans le cas de chromosome 18 en anneau, tantôt dans des délétions du bras long ou court du 18.

Il était donc tentant de rapprocher le défaut de l'enzyme au manque de matériel chromosomique du chromosome 18. Feingold et Schwartz en 1968, rapportent que seul, ce chromosome avait été associé à des perturbations du taux des immunoglobulines. Des études qui avaient été faites dans la maladie du cri du chat, la délétion du bras long d'un chromosome du groupe D, et d'un chromosome en anneau du groupe C par contre n'avaient montré aucune anomalie de ce type.

Cependant, CLAMAN en 1970, fait une étude de 12 patients atteints d'une déficience en γ A. Il pense que cette déficience et l'anomalie du chromosome 18 n'est que FORTUITE car sur ces 12 malades présentant une absence presque totale de γ A, sept subirent un examen du caryotype dont le résultat fut entièrement normal.

Le chromosome 18 joue probablement un rôle dans la production des IgA et d'autres immunoglobulines mais le mécanisme reste encore obscur.

C/ LA RADIOLOGIE.-

Les signes radiologiques au cours des aberrations chromosomiques confirment les anomalies squelettiques.

a) Signes radiologiques de la trisomie 18 :

Nous verrons successivement : le crâne, le thorax, les extrêmités, le bassin.

le crâne : Il est le plus souvent scaphocéphale, sur les clichés de profil l'occiput est saillant, le front est étroit, les pariétaux sont élargis.
L'hypoplasie du massif facial inférieur est visible, car la machoire inférieure est en retrait par rapport au reste de la face, elle est peu développée; dans certains cas, des examens plus poussés ont pu être pratiqués : injection d'air dans les cavités cérébrales; bien que ces études pneumoencéphalographiques soient peu nombreuses étant donné la gravité de la maladie de ces enfants et leur décès souvent rapide, on a pu dans certains cas mettre en évidence un défaut du septum, une agénésie du corps calleux.

le thorax : On remarque la brièveté du sternum, parfois il manque une pièce sternale ou même l'appendice xyphoide, les côtes sont grêles, on peut le remarquer sur le cliché que nous avons rapporté; les clavicules peut être scindées en plusieurs pièces ou prendre l'aspect "en guidon de bicyclette".
Quant à la silhouette cardiaque, elle est fonction des malformations sous-jacentes. Le plus souvent, elle est globalement augmentée de volume comme sur notre cliché.

les extrêmités : On retrouve la disposition anormale des doigts car la flexion permanente est parfois difficilement réductible; dans un cas, nous avons retrouvé une fracture spontanée. Ce fait semble encore peu étudié.

le bassin : En général, le pelvis est étroit, par rapport au diamètre thoracique. De plus il existe

une rotation exagérée des ailes iliaques (aspect anti-mongoloïde).

Nous signalerons très brièvement quelques signes radiologiques de la trisomie 13, 15 et 21.

b) trisomie 13 :

Là encore, le crâne est petit; il peut exister un aspect lacunaire de la voûte en relation avec les ulcérations du cuir chevelu.

La machoire inférieure est en retrait également sur le reste du massif facial; au niveau des mains, on note très souvent une polydactylie.
Sur le rachis, on remarque parfois l'absence d'une ou deux vertèbres, l'hyperplasie des vertèbres sacrées serait une anomalie particulière.
Il existe presque toujours un retard de maturation osseuse.

c) trisomie 21 :

Les anomalies radiologiques en sont bien connues. Les plus caractéristiques en sont les aspects particuliers du bassin. Elles portent sur l'angle acétabulaire, qui est inférieur à la normale, parfois nul.
Cet angle acétabulaire est défini par l'intersection de 2 droites.

- la première passant par les cartilages en Y
- la seconde est tangente au toit du cotyle.

Normalement = 25° à la naissance, il est à un an toujours inférieur à 15°.
L'angle iliaque : c'est l'angle formé toujours par la ligne horizontale passant par les cartilages en Y et la tangente au bordant de l'aile iliaque.
Il est égal à : 55° à la naissance et 58° à un an.

De ces deux chiffres, on peut calculer la valeur de l'index iliaque,
= somme des 2 Â iliaques + 2 Âacétabulaires =
80 normalement.

Chez le trisomique 21, on note l'aspect typique large et étalé des ailes iliaques comparées à des oreilles d'éléphant. A la main, on retrouve la brièveté de la 2ème phalange du 5ème doigt, la maturation osseuse est en léger retard.

La microcéphalie est habituelle, parfois les sutures sont larges. Un fait remarquable est l'absence assez fréquente de sinus frontaux.
Plusieurs pièces sternales peuvent se rencontrer (plusieurs centres d'ossification).
A l'opacification du tube digestif, une sténose duodénale est une anomalie rencontrée avec prédilection chez ces sujets.

D/ CYTOGENETIQUE:

1) - Historique :

Arnold en 1879, s'intéressa à l'aspect morphologique des chromosomes chez l'homme, puis leur rôle dans l'hérédité fut soupçonné par Sutton (1903).

Barr et Bertram en 1949 découvrent la chromatine sexuelle.

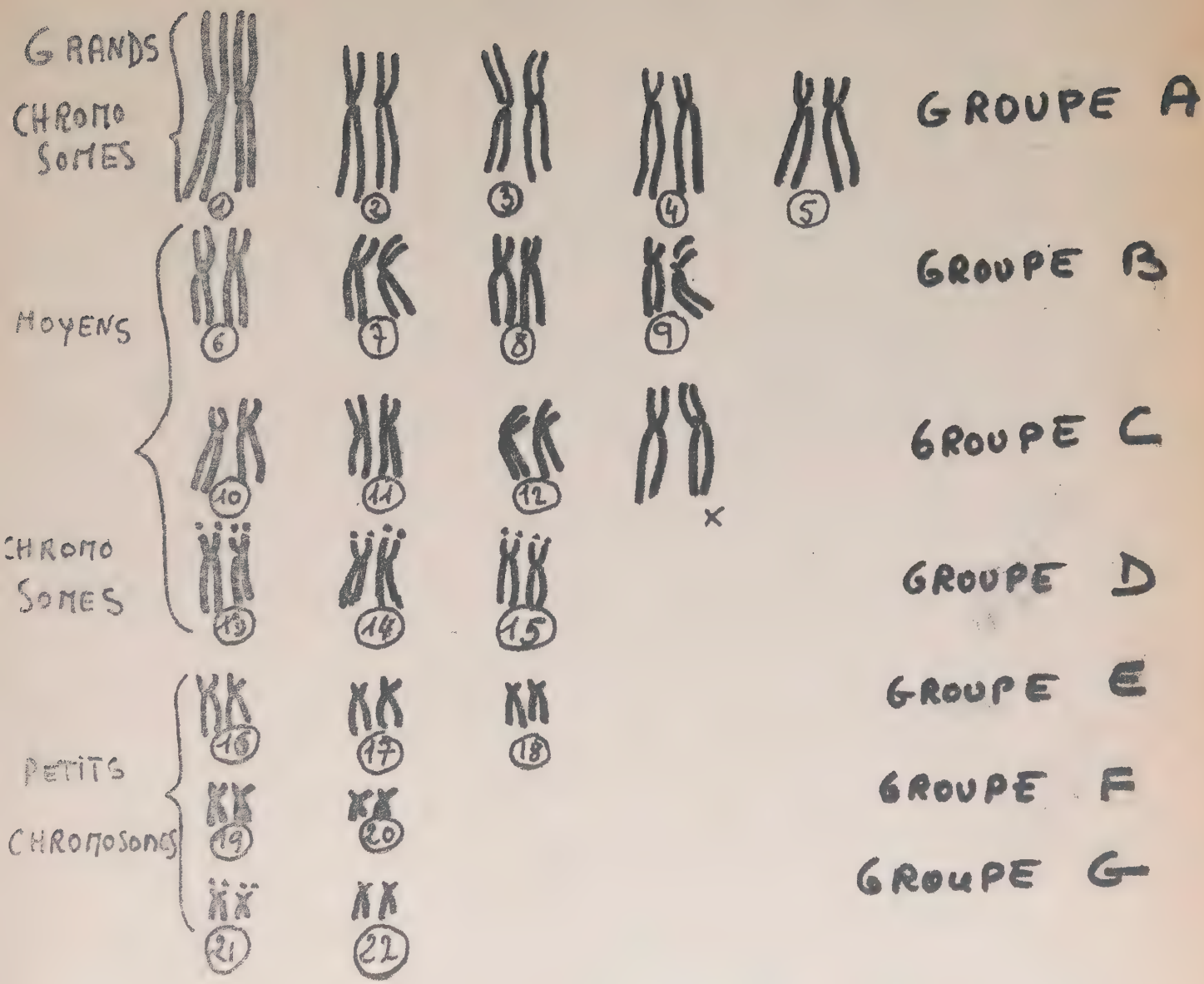
7 ans plus tard, la forme caryotypique était définitivement fixée à 46 par TJIO et LEVAN depuis la découverte de la trisomie 21 par LEJEUNE et coll. en 1959 de très nombreuses anomalies des chromosomes ont été mises en évidence.

Nous verrons tout d'abord le caryotype normal puis son étude par des méthodes nouvelles.

2) Caryotype normal :

Il peut être établi à partir de culture de fibroplastes (fragments d'aponévrose ou de peau) ou à partir de lymphocytes (sang et moelle osseuse).

Récemment Daker en 1970 a proposé à côté des méthodes conventionnelles d'étude des chromosomes qui entrainent la culture de cellules pendant plusieurs jours, d'établir le caryotype humain à partir de poils prélevés au niveau du visage (moustache chez l'homme, sourcil chez la femme et l'enfant). L'avantage de cette méthode réside dans le fait qu'il n'y a pas besoin de culture et que la technique du prélèvement est d'une extrême simplicité. Les poils



CARYOTYPE NORMAL D'APRES LEJEUNE ET TURPIN

FEMME 44, XX

contiennent en effet à leur base des cellules qui sont en division.

Cette méthode ultra-rapide permet donc d'examiner un très grand nombre d'individus dans des délais très brefs.

La formule chromosomique normale est la suivante: 46, XX ou bien 46, XY. Le chimpanzé possède 48 chromosomes, il possède une paire supplémentaire dans le groupe D. Le gibbon ne possède que 44 chromosomes et le rhésus 42 chromosomes.

Ce nombre chromosomique de l'homme a été définitivement fixé à 46 lors des travaux de TJIO et LEVAN en 1956. Il existe donc 22 paires autosomiques pour les deux sexes et une paire gonosomique soit XY pour le mâle, soit XX pour la femme.

Les conventions de DENVER, en 1960, de LONDRES en 1963 et de CHICAGO en 1966 ont fixé la nomenclature internationale des chromosomes d'après la taille de ceux-ci et la position de leur centromère.

Les autosomes sont numérotés de 1 à 22 et répartis en sept groupes de A à G. Les chromosomes X et Y (sexuels ou gonosomes) sont classés à part.

Le groupe A : il comprend trois chromosomes.

- n° 1 : le plus grand des chromosomes à centromère strictement médian.
- n° 2 : légèrement plus petit à centromère submédian.
- n° 3 : encore plus petit à centromère strictement médian.

Le groupe B : comprend les paires n° 4 et n° 5 à centromère subdistal.

Le groupe C : ou groupe des chromosomes moyens : il comprend les chromosomes allant du n° 6 au n° 12.

Le groupe D : comprend les chromosomes n° 13, n° 14 et n° 15 caractérisés par la position presque

terminale de leur centromère, la présence de petits bras extrêmement courts et surmontés de satellites.

Le groupe E : comprend le n°16 médiocentrique, le n°17 subtélocentrique et le n°18 également subtélocentrique mais plus petit que le 17.

Le groupe F : comprend deux paires identiques de chromosomes médiocentriques.

Le groupe G : comprend deux paires de petits chromosomes avec des bras courts très petits surmontés de satellites.

Les chromosomes sexuels : le chromosome X s'apparente à la paire n° 6, le chromosome Y, en général de la taille d'un 21 - 22 mais souvent plus grand. Il varie selon les individus en taille et dans certaines races il peut être particulièrement long (race juive ou arabe).

3) Mécanisme des aberrations chromosomiques :

Il existe donc des aberrations numériques et des anomalies de structure. Ces anomalies d'ailleurs peuvent être associées chez le même individu. Ces accidents mécaniques survenus lors de la division cellulaire peuvent donc entraîner des anomalies chromosomiques, ils peuvent se produire soit pendant la méiose qui fournit les gamètes parentéraux, soit lors de la première ou des premières mitoses de l'oeuf fécondé. Cet accident peut donc toucher soit un zygote normal, soit un zygote déjà anormal et c'est à ce stade que se créent les états mosaïques.

A - La méiose et ses accidents :

a) - La méiose normale : est caractérisée par deux divisions cellulaires successives pour une seule division des chromosomes; elle aboutit donc à une cellule gamète comportant un lot chromosomique haploide, c'est-à-dire comprenant un chromosome de chaque paire. Au début de la gamétogénèse, les chromosomes d'une paire se divisent en deux chromatides, celles-ci s'accolent pour former une tétrade, c'est le stade appelé synaptique où peuvent s'opérer les "crossing over".

Fille atteinte d'une TRISOMIE 18
d'après TURPIN et LEJEUNE.

Lors de la première mitose réductionnelle, les paires de chromatides se séparent et passent dans les cellules filles, lors de la deuxième mitose dite équationnelle, les chromatides elles-mêmes se séparent et passent dans les deux gamètes filles.

La méiose est différente chez l'homme et chez la femme. On sait que chez l'homme la gamatogénèse est ininterrompue et permanente durant toute la vie génitale: une spermatogonie produit quatre spermatozoïdes. Par contre, chez la femme, la méiose parvient au stade synaptique lors de la période périnatale où le premier globule polaire (ovocyte 2) est expulsé lors de la ponte ovulaire, le deuxième est expulsé lors de la fécondation, ainsi donc une ovogonie aboutit à un seul ovule.

L'âge paternel la plupart du temps n'intervient donc pas sur la production des aberrations chromosomiques, cependant chez la femme on a remarqué que cette interruption dans la gamatogénèse pourrait, peut-être expliquer la formation de certaines aberrations chromosomiques.

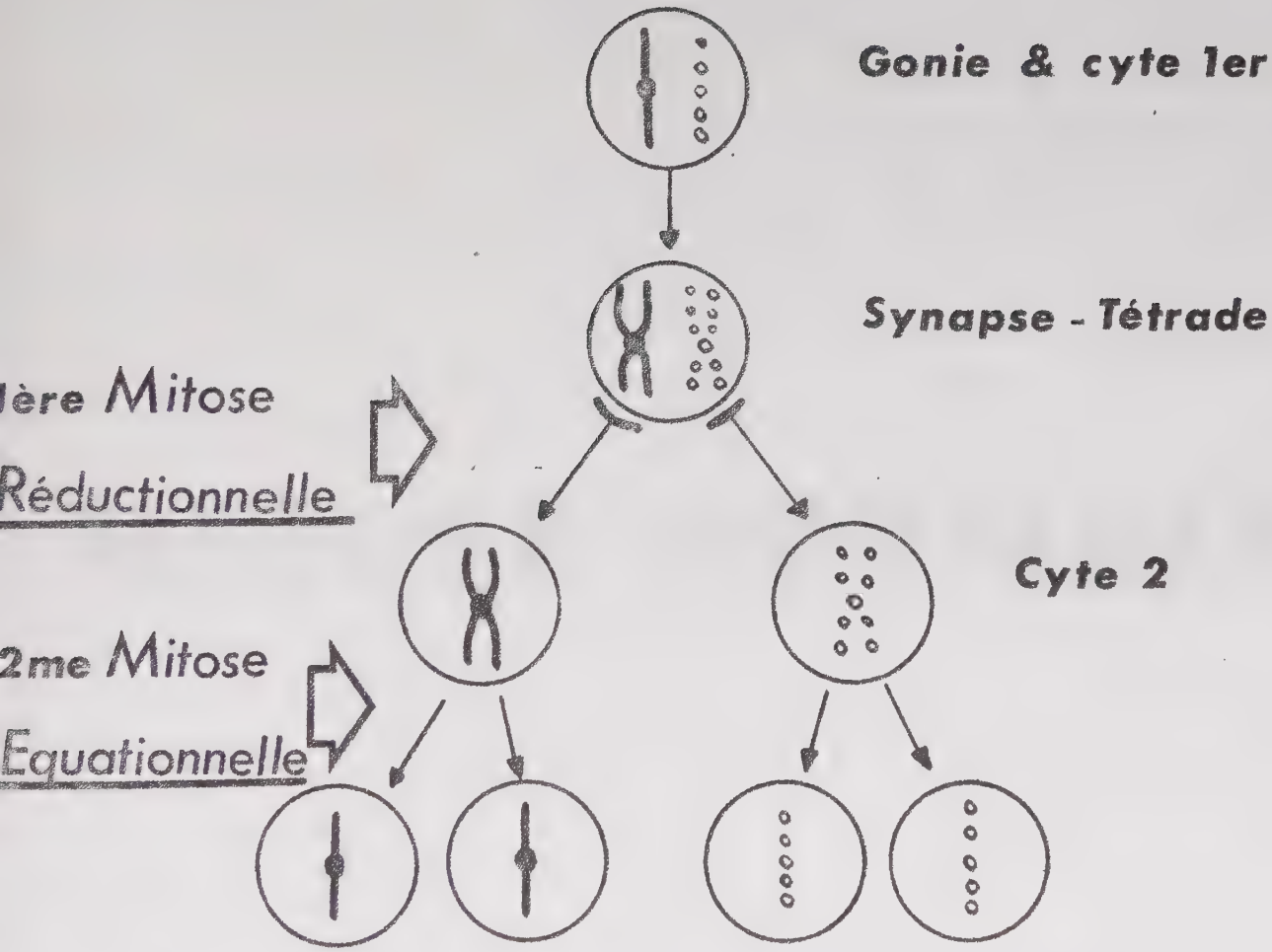
Les accidents de la méiose :

Ce sont la non disjonction qui intéresse la totalité d'un chromosome et la cassure chromosomique d'autre part avec ses conséquences (délétion partielle, translocation, inversion ou formation d'un isochromosome).

a) La non disjonction chromosomique ou aberration numérique :

Il semble que ce soit l'accident le plus fréquent, elleentraîne donc une répartition anormale des chromosomes au cours de la division cellulaire. Deux chromosomes semblables, homologues, peuvent se rendre au même pôle de la cellule au lieu de migrer à des pôles différents lors de l'anaphase de la première division méiotique. Cette anomalie peut également survenir lors de la seconde division méiotique. Ce processus aboutit donc à la formation de deux types de gamètes, l'un possédant un chromosome en excès (24) et l'autre un chro-

MEIOSE NORMALE



Gametes Haploïdes de
constitution à N chromosomes

mosome en moins (22). Dans les deux cas, après la fécondation par un gamète normal il en résultera un oeuf à caryotype anormal, soit triploide ou haploide pour le chromosome donné et suivant le cas. En cas de non disjonction autosomique, la fécondation d'un gamète contenant 22 chromosomes par un gamète normal à 23 aboutit donc à la constitution d'un oeuf à 45 chromosomes: c'est un cas de monosomie. Par contre, si la fécondation survient d'un gamète anormal à 24 chromosomes par un gamète normal à 23 le résultat sera un individu possédant 47 chromosomes: il s'agit donc d'une trisomie pour le chromosome donné.

En cas de non disjonction des gonosomes, la non disjonction peut affecter l'une ou l'autre division cellulaire ou bien même les deux. Chez la mère une non disjonction unique dans l'une ou l'autre des mitoses aboutit seulement à deux types de gamètes soit 0, soit XX. Lors d'une double non disjonction il y a production de gamètes triplo et tétra X.

Pour le père, une non disjonction à la première division aboutira à des gamètes 0 et XY; lors de la deuxième division à des gamètes O, XX, et XY. S'il existe un cas de double non disjonction, les gamètes finaux auront la composition suivante: XXY, XYYY, XXXY.

Nous voyons donc qu'un seul type de cellules anormales proviennent de la non disjonction lorsqu'elle survient lors des premières divisions au cours de la méiose mais il n'en sera pas de même lorsque ces anomalies surviendront après la formation du zygote. En ce qui concerne donc cette malségrégation, elle peut être fortuite et apparue de novo - ou bien obligatoire en cas de translocation. Dans la majorité des cas, la trisomie 18 est libre, il existe cependant quelques rares cas de trisomie 18 par malségrégation obligatoire d'une translocation parentérale, des formes partielles, des formes en mosaïque dont nous verrons le mécanisme ultérieurement.

b) - la cassure chromosomique : c'est le deuxième type; cette aberration de structure entraîne plusieurs types de remaniement/:

L'inversion : une partie du chromosome a pu s'inverser, l'ordre des gènes est donc modifié.

La délétion : la perte peut intéresser une partie plus ou moins importante du chromosome; lorsque celui-ci est très petit, il est appelé "chromosome minute". Le bras long ou le bras court peut subir ce mécanisme. Le matériel chromosomique est souvent perdu au cours des mitoses suivantes.

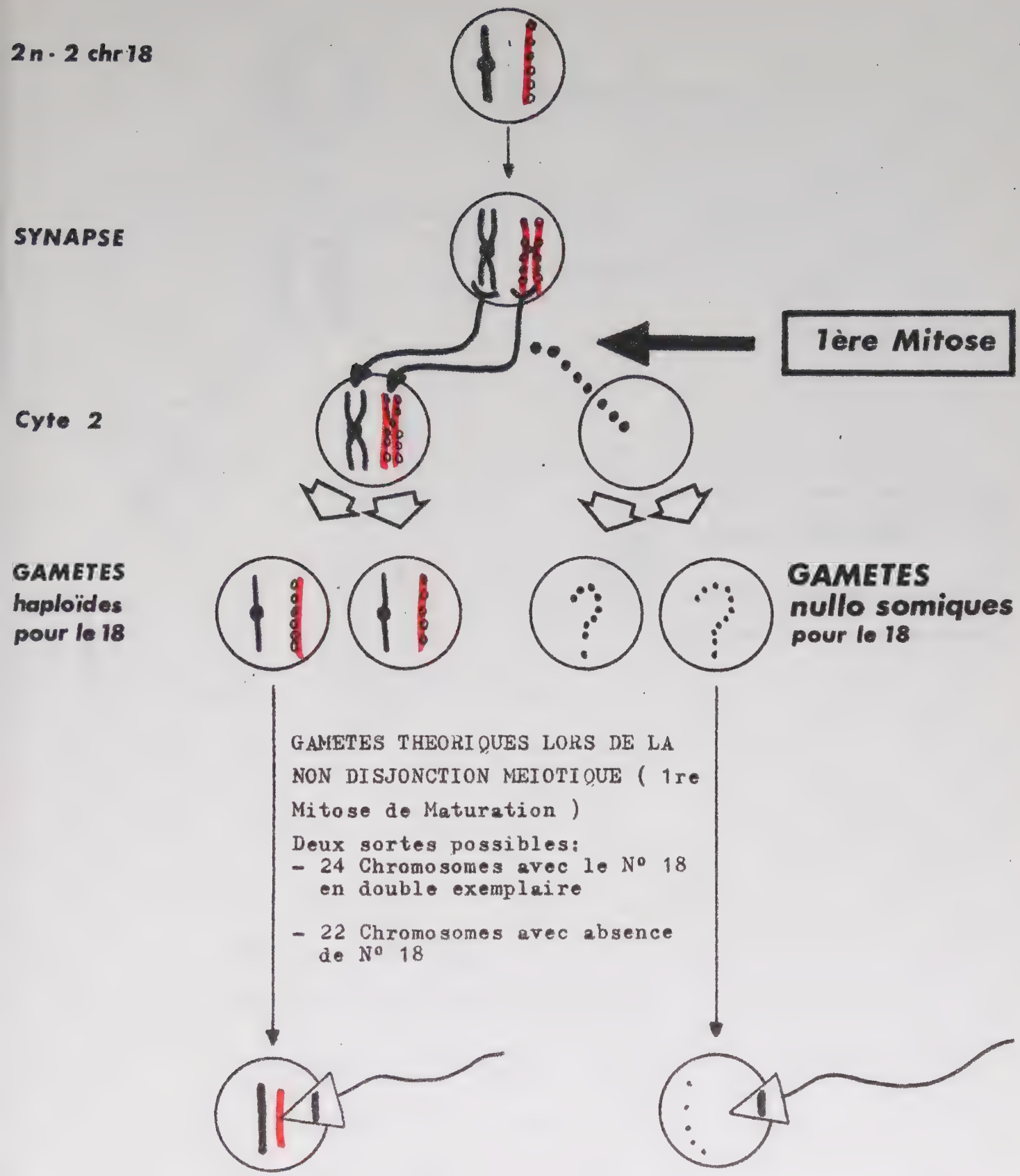
La translocation : Les fragments rompus se recollent, selon des modes diverses, ils peuvent reconstituer la morphologie initiale l'anomalie passe alors inaperçue; le plus souvent, le résultat obtenu est une translocation balancée ou non selon qu'il y a conservation intégrale ou partielle du matériel chromosomique.

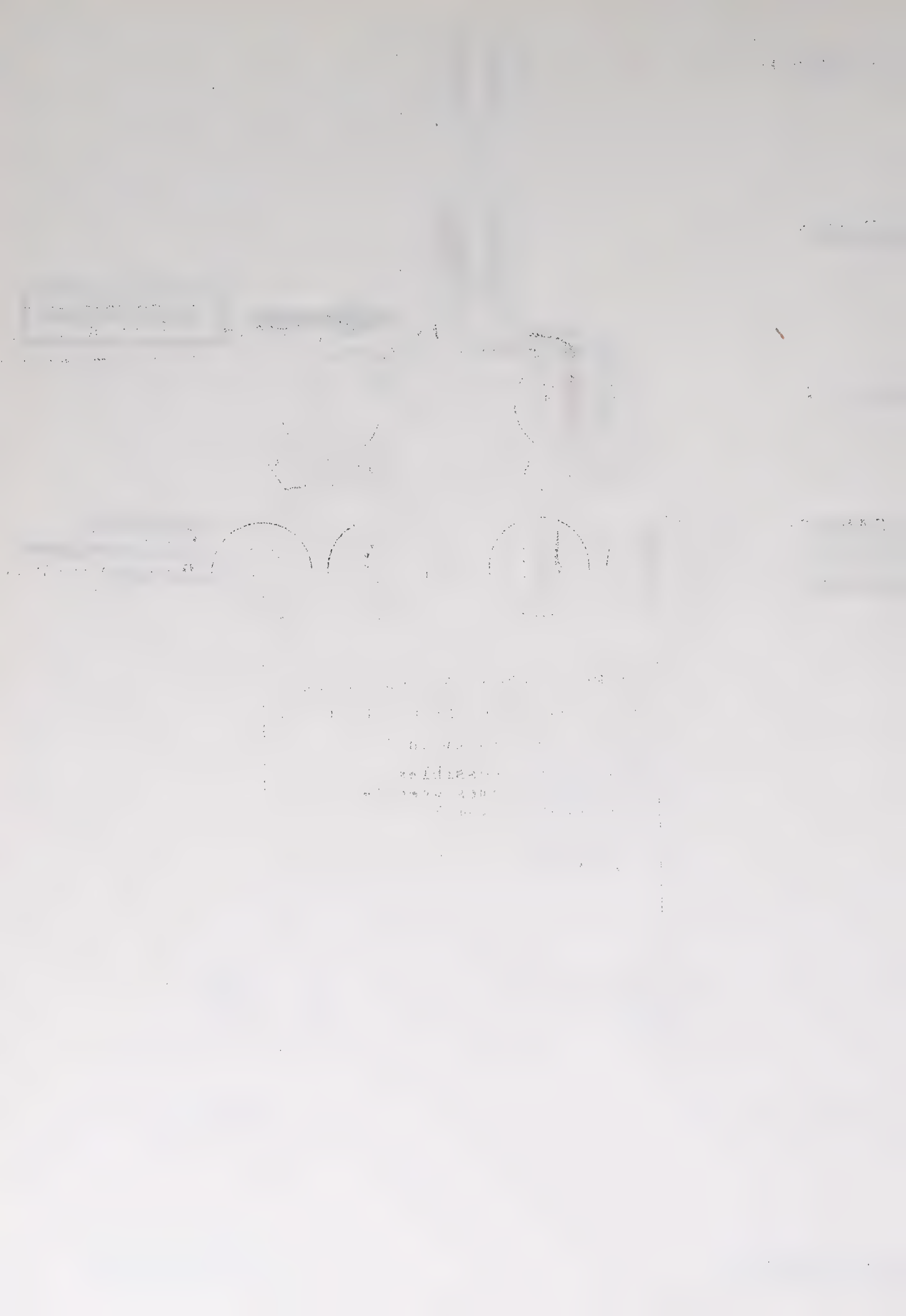
Le transfert du fragment peut se faire sur le même chromosome en général entre acrocentriques grands ou petits par fusion centromèrique; plus rarement elle peut se faire entre un acrocentrique et un chromosome d'un autre type.

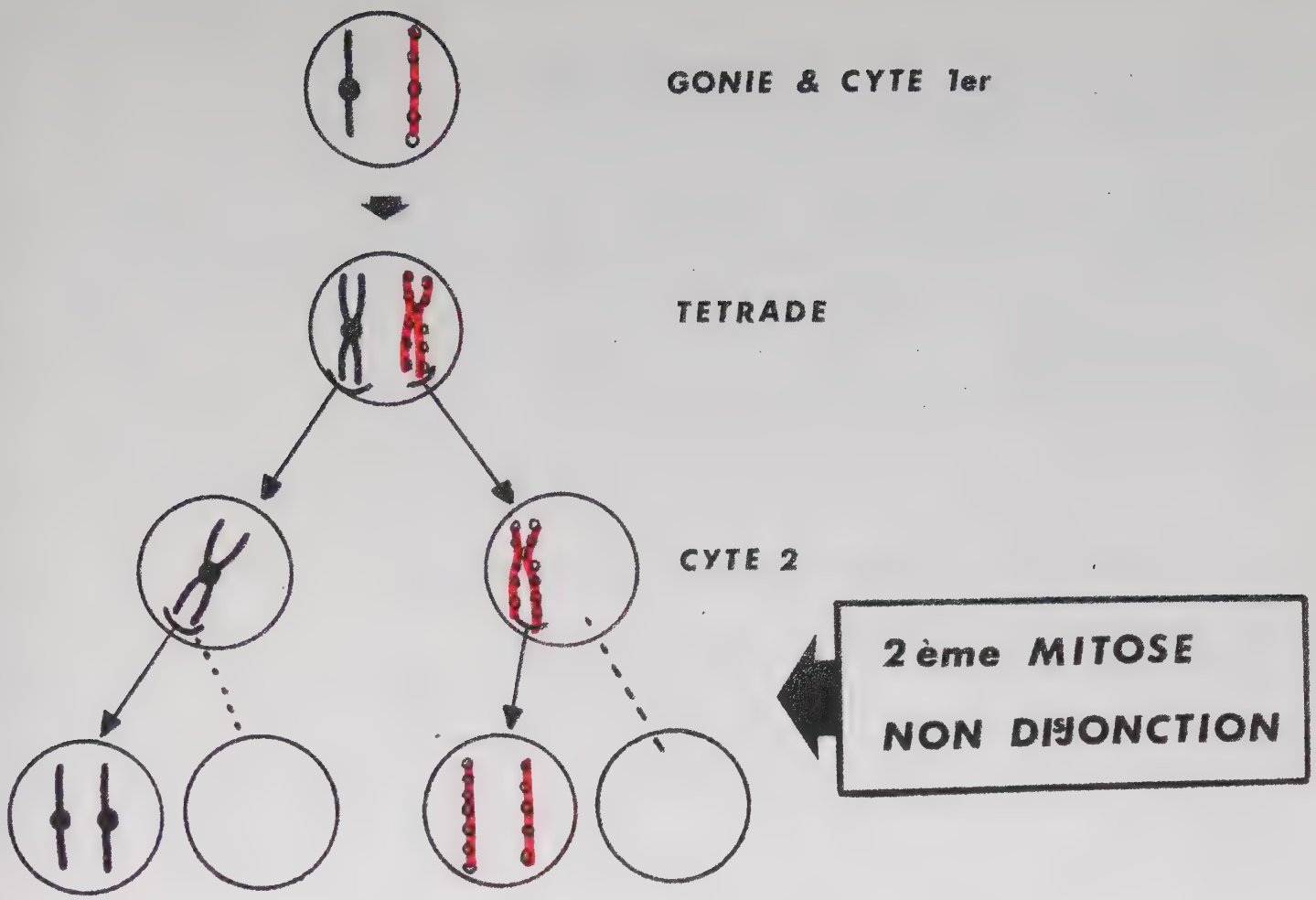
L'isochromosome : Il résulte de la rupture transversale des chromatides qui se recollent secondairement avec perte des fragments acentriques, les translocations résultant de ces cassures chromosomiques peuvent ainsi aboutir, soit à une translocation familiale transmise par le géniteur porteur de la structure chromosomique anormale - sa descendance sera alors formée à partir d'oeufs composés de la façon suivante :

- normaux,
- transloqués,
- trisomiques,
- monosomiques (léthau?x)

La translocation peut être apparue de novo - les cassures peuvent aboutir encore: soit à une trisomie partielle, soit à une trisomie


2n - 2 chr 18
SYNAPSE
1ère Mitose
Cyte 2
GAMETES haploïdes pour le 18
GAMETES nullo somiques pour le 18
GAMETES THEORIQUES LORS DE LA NON DISJONCTION MEIOTIQUE (1re Mitose de Maturation)
Deux sortes possibles:
- 24 Chromosomes avec le Nº 18 en double exemplaire
- 22 Chromosomes avec absence de Nº 18
23 Chromosomes dont 1 Nº 18
23 Chromosomes
ZYGOTE TRISOMIQUE
ZYGOTE MONOSOMIQUE (NON VIABLE)





Gametes Theoriques de 2 Sortes :

nullo 18 ou diploïdes 18

CONSANGUINITE INTRISEQUE :

2 chromosomes ont la même origine ;

Paternelle ou Maternelle.

- en noir : Paternelle.
- en rouge : Maternelle.

par isochromosome. On rencontre parfois soit la translocation d'un fragment du 18 sur le bras court d'un chromosome du groupe D.

Il existe des doubles trisomies.
Ex: trisomie 21 + trisomie 18 associées,
trisomie 13 + 18 associées (connue qu'à l'état de mosaïque (Margaret 1969, Becker en 1963, Gagnon en 1961, Hsu en 1965, Marks Wiggins 1967). Le plus souvent, ces doubles trisomies s'observent pour les gonosomes = soit: 18 XXX ou 18 XXY ou encore plus rarement 18 XYY.

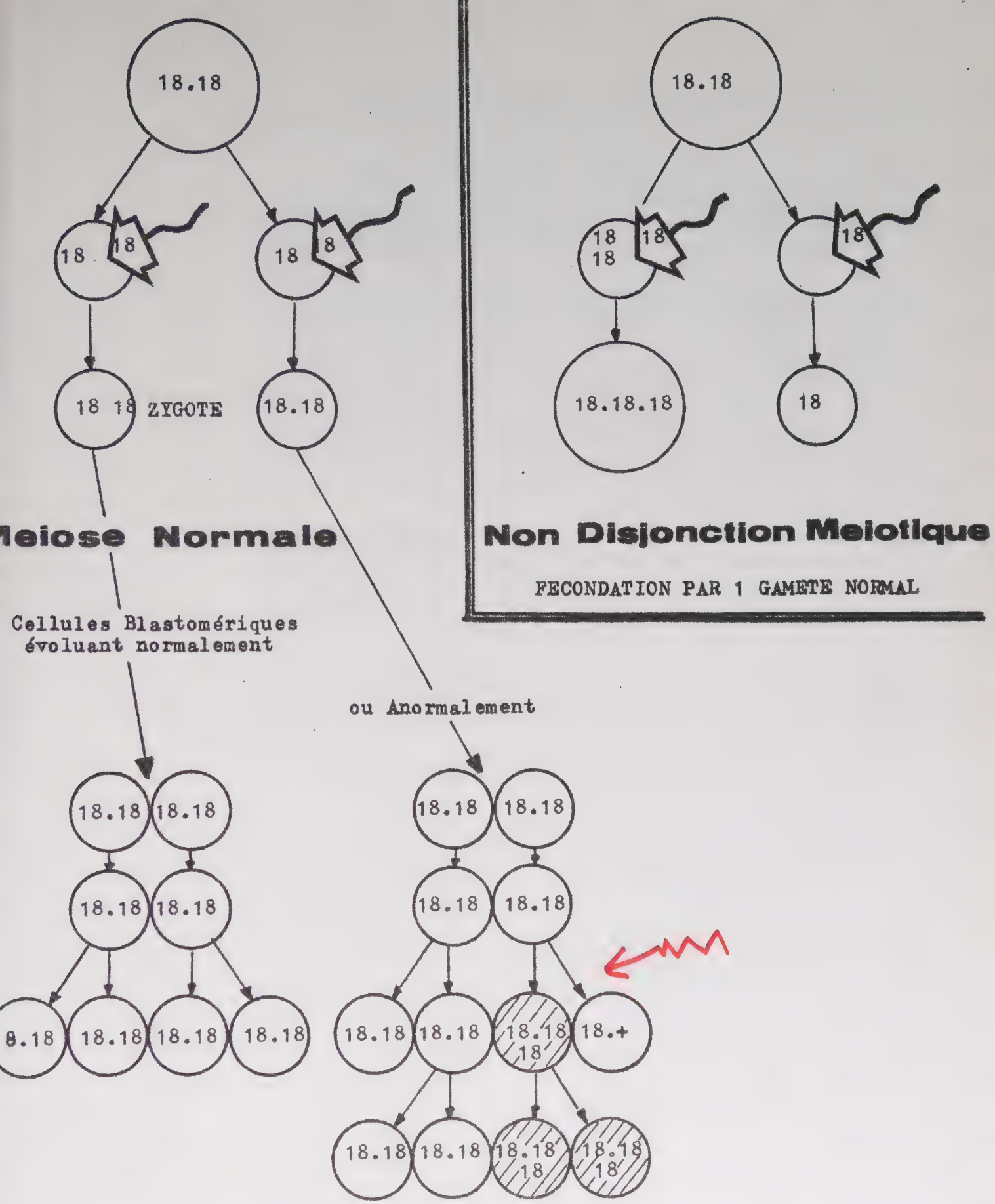
B/ Les accidents des MITOSES CHEZ LE ZYGOTE.

Les mécanismes d'apparition de trisomie lors de la blastogénèse sont les mêmes; il peut s'agir comme dans les cas précédents : ou bien de non disjonction (malségrégation chromosomique), ou bien de cassure chromosomique, ou bien d'effet interchromosomique comme le pensait Lejeune, pouvant induire d'autre anomalies simultanées sur une autre paire de chromosomes en raison de l'instabilité où les chromosomes se trouvent au moment de la division céllulaire déjà perturbée.

Selon la date d'apparition de ces accidents mitotiques de l'oeuf fécondé, on peut obtenir une ou plusieurs lignées cellulaires anormales; théoriquement, si la non disjonction survient au moment de la première division du zygote qui avait été cependant bien formé jusqu'à ce stade, on peut obtenir deux lignées cellulaires :
- l'une à 45 - l'autre à 47 chromosomes.

A une date ultérieure, cet accident aura pour conséquence la constitution de plusieurs types de cellules : mosaïque à 45, 46, 47 chromosomes.

En réalité, la plupart du temps on ne rencontre que 2 clones cellulaires, l'un à caryotype normal, l'autre trisomique. Il est possible également que des mosaïques constituées à l'origine se soient progressivement éliminées, les cellules trisomiques étant plus fragiles et disparaissant peu à peu au cours des divisions.



MOSAIQUE N/TRISOMIE 18.

ACCIDENT SURVENU APRES LA FORMATION DU ZYGOTE

La proportion des cellules normales par rapport aux cellules pathologiques est très variable.

Dans le cadre des accidents survenus chez le zygote, on peut trouver des cassures chromosomiques, elles peuvent aboutir à une mosaïque avec trisomie partielle par translocation ou isochromosome.

C'est surtout dans le cas d'anomalies portant sur les chromosomes sexuels que l'on rencontre le plus de mosaïcisme. Cependant, dans les trisomies autosomiques comme la trisomie 18, on observe donc le plus souvent des mosaïques N/trisomie 18, la symptomatologie est moins importante et moins prononcée que dans les trisomies libres, pures, portant sur toutes les cellules de l'individu. Leur gravité est aussi bien moindre.

Les phénocopies : Ce sont des sujets qui présentent cliniquement l'aspect l'aspect de trisomiques 18 et dont le caryotype se révèle pourtant normal. Il peut parfois s'agir de mosaïques ou bien d'une aberration de structure passée inaperçue.

Types et contretypes : LEJEUNE a montré que l'excès d'un chromosome donné, entraîne des modifications morphologiques caractéristiques. Par contre, on observe que le manque de matériel génétique même partiel correspondant donne l'image en miroir.

Par exemple, dans la délétion de bras court du 5 (cri du chat, la voix est piaulante, aiguë) alors que les contretypes : les triplo 5, ont une voix rauque.

Nous avons rassemblé dans un tableau emprunté à J. LEJEUNE les contretypes connus 18 et 21

CONTRETYPE 21

1 cas de mosaïque, car non viable à l'état pur.

HAPLO 21	TRISOMIE 21
Hypertonie	Hypotonie
Saillie du Nasion	Aplasie du nez
Hypocanthus	Epicanthus
Permanence de la membrane pupillaire	Taches de Bruschfiels
Bassin étroit	Bassin large
Hypogammaglobulinémie	Hypergammaglobulinémie
Hyper eosinophilie	Hypo eosinophilie
Rapport $\frac{5\ HIAA}{\text{cyrurénine}}$ ↗	$\frac{5\ HIAA}{\text{cyrurénine}}$ ↘
Phosphatases alcalines ↘	Phosphatases alcalines ↗
Fréquence de leucémie myéloïde dans la délétion partielle du 21	Fréquence des leucoses aiguës blastiques.

L'exemple de contretype partiel de la trisomie 18 est offert par la délétion du bras long de ce chromosome =

del. 18 P⁻	Trisomie 18
Rétraction de l'étage moyen de la face	Nez fin, bien développé
Menton saillant	Microrétrognathisme
Antehélix saillant	Antehélix aplasique
Fossette scaphoïde profonde	Fossette scaphoïde élargie (oreille de faune)
Hélix très ourlé	Hélix à peine ourlé
Hyperabduction des cuisses	Bassin étroit
Doigts fuselés	Doigts courts, trapus avec chevauchement du 3ème et du 4ème
Tourbillons ↗	Arches ↗

4) Techniques nouvelles :

L'AUTORADIOGRAPHIE.

Le syndrome d'Edwards avait été successivement appelé trisomie 17, 18, ou encore trisomie E. En enffet, il était très difficile d'identifier ces chromosomes sur leur simple aspect morphologique.

Actuellement, on peut nettement les distinguer l'un de l'autre et préciser avec certitude que le syndrome d'Edwards est du à la présence en triple exemplaire du chromosome 18.

Avant de décrire la méthode par autoradiographie il faut rappeler le cycle mitotique. Il se déroule toujours d'une façon stéréotypée : en 4 phases.

- entre deux mitoses, le noyau est au repos, il contient 2 n chromosomes. Cette phase est appelée G I;
- puis la synthèse de l'ADN commence pendant la phase S et s'arrête lorsque la quantité est doublée : (4 n chromosomes),
- ensuite, il existe une 2ème phase de repos brève cette fois-ci (G 2) à laquelle succède immédiatement :
- la mitose M. Les chromatides se séparent alors se répartissant également dans les 2 cellules filles ramenant la quantité d'ADN du noyau à sa valeur initiale.

C'est pendant la réplication de l'ADN que l'on ajoute dans le milieu un précurseur marqué la THYMIDINE tritiée. Celle-ci est incorporée rapidement ou lentement selon le type de chromosome, elle est ensuite révellée sur un film.

Sur le schéma, nous avons présenté les durées respectives des diverses phases du cycle mitotique.

. 7 à 8 heures pour S
. 4 heures pour G 2
. 1 heure pour M.

Il n'y a que peu de variation pour ces trois stades, par contre, G I peut varier de quelques heures à plusieurs années selon qu'il s'agit de cellules à multiplication rapide ou non.

Lorsque l'on ajoute donc un précurseur de l'ADN marqué: dans le cas présent, la thymidine tritiée, on peut mettre en évidence sa présence dans le chromosome qui l'a incorporée. On applique la culture des cellules porteuses des chromosomes ainsi marqués sur un film photographique.

L'intérêt de cette méthode réside dans le fait que tous les chromosomes ne répliquent pas leur ADN en même temps et que l'on peut faire varier le moment d'incorporation du marqueur, en principe les chromosomes d'une même paire sont marqués de la même façon car leur synthèse d'ADN est simultanée. Une exception doit être faite pour le chromosome X:

Un seul X est en effet fortement marqué, il s'agit de l'X inactif correspondant au corpuscule de Barr. Dans les anomalies de nombre, il s'agit toujours de celui qui est fortement marqué qui se trouve en excès.

Cette méthode permet mieux d'individualiser les chromosomes que la simple étude morphologique:
Ceux du groupe A - les n°1 sont caractéristiques, marqués sur le bras le plus long,
- les n°2 sont à peine marqués.
Dans le groupe B : les chromosomes n°5 ne sont marqués que sur leur bras court permettant un diagnostic facile de perte de ce petit fragment (maladie du cri du chat).

Dans le groupe C : 6 à 12 ne sont pas identifiables, mis à part, le chromosome X.

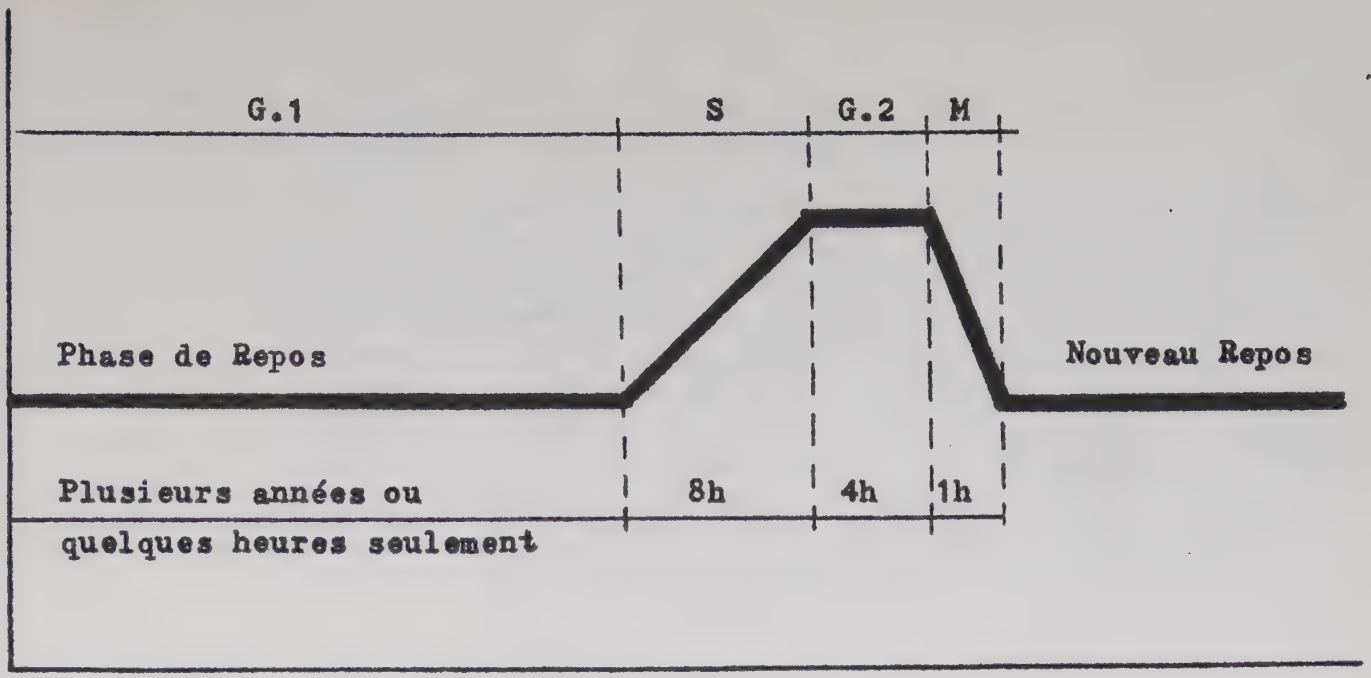
Dans le groupe D : 13 à 15, habituellement difficiles à distinguer, ici l'on peut davantage les reconnaître; les 13 sont bien marqués sur la partie moyenne des bras longs, les 14 sont plus faiblement marqués, les 15 pratiquement pas.

On peut donc ainsi diagnostiquer une translocation qu'elle porte sur deux homologues ou non.

Dans le groupe E : 16 à 18, les 16 prennent une morphologie habituelle; l'erreur possible entre les 17 et 18 est évitée ici car les 18 sont très marqués alors que les 17 ne le sont pas.

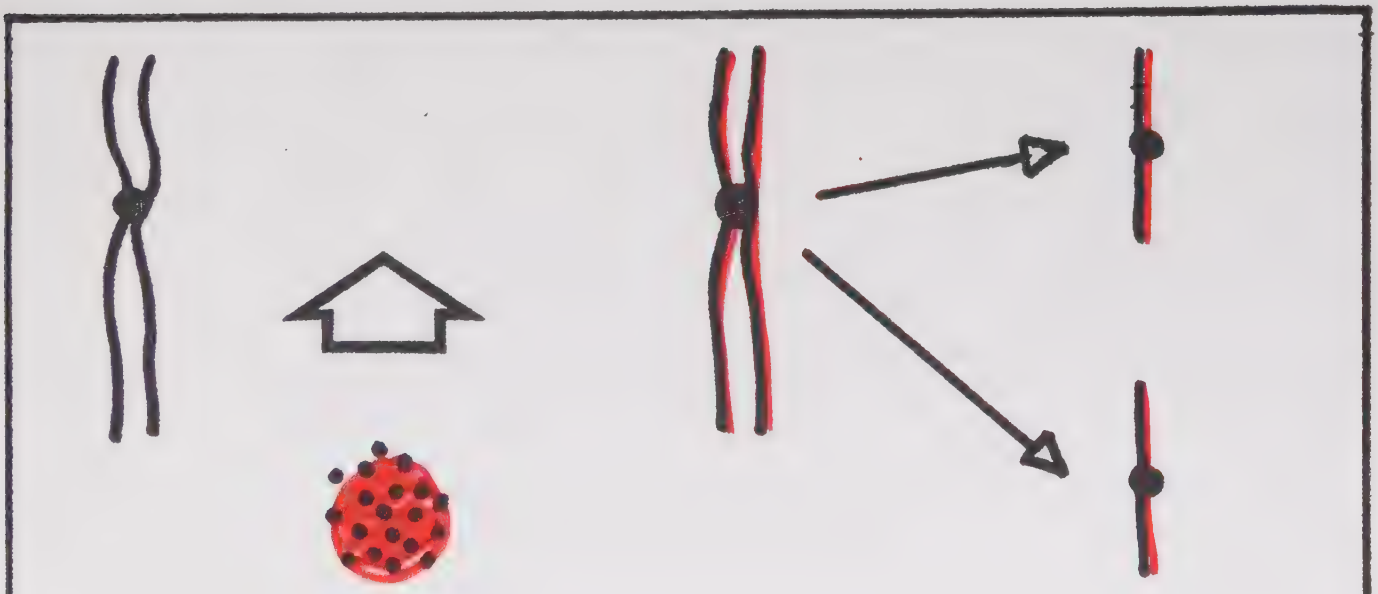
Dans le groupe F : on ne peut distinguer les chromosomes les uns des autres dans ce groupe.

Dans le groupe G : 21, 22, Y. : les 21, 22 ne sont pas reconnaissables.



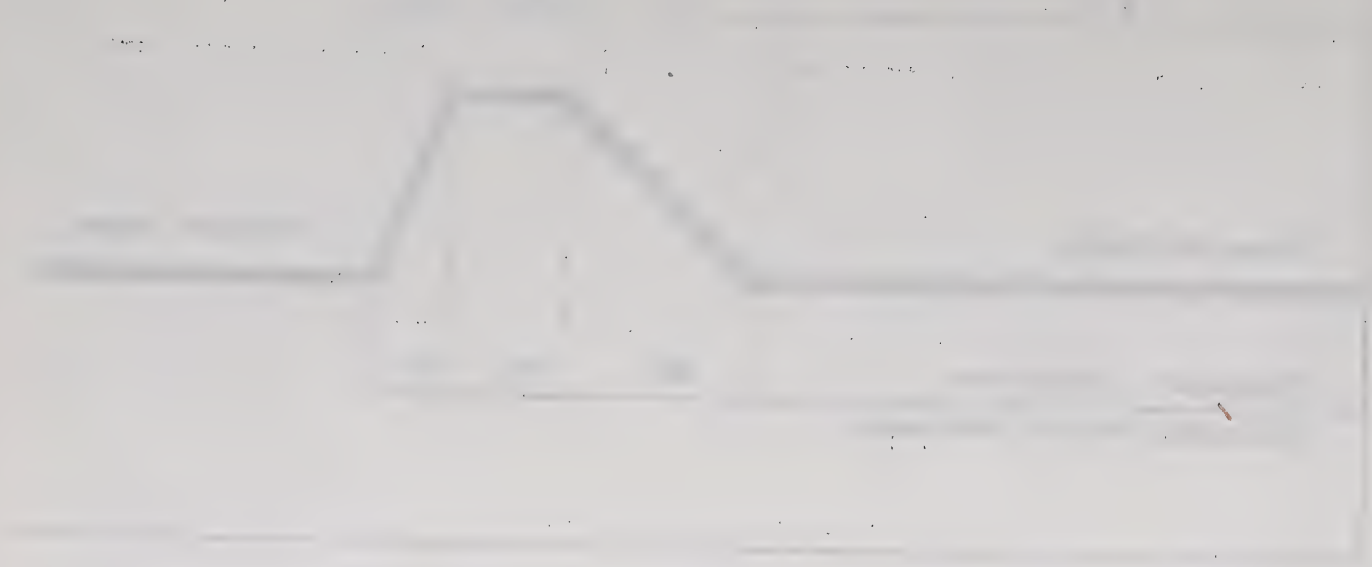
LE CYCLE MITOTIQUE :

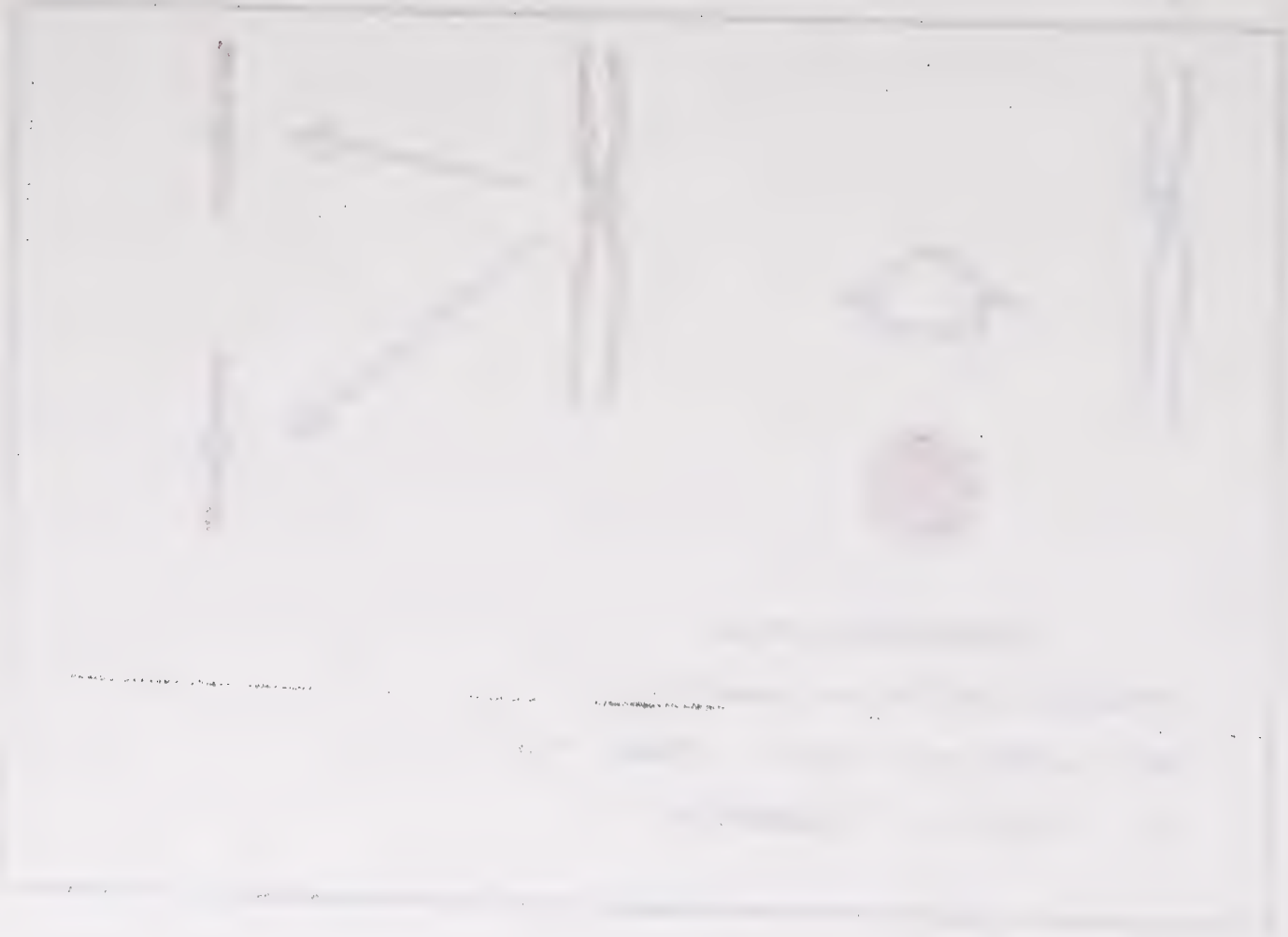
SCHEMA EMPRUNTE A EMBERGER (Montpellier) 1969.



INCORPORATION DE LA
THYMIDINE TRITIEE au moment de la
REPLICATION de l' A.D.N. - PHASE " S "
G = G.A.P. = INTERRUPTION.

MARQUAGE DES LYMPHOCYTES





LA TECHNIQUE DE DENATURATION:

Il existe une technique d'étude chromosomique en fluorescence par la moutarde à la quinacrine de CASPERSON, qui permet une étude très fine et très exacte des chromatides particulièrement, dans le cas des translocations. C'est ainsi qu'on a peu mettre en évidence récemment par cette méthode, une délétion du bras court du 18 par translocation - G- ; 18 p+ . Ce néochromosome est ainsi formé du bras long du 18, et d'un G.
Ce cas publié en Septembre 1971 par MALPUECH et de GROUCHY est le 26ème cas de délétion du bras court du 18 dont les signes essentiels sont les suivants:

- retard statural
- oligomimie
- ptosis bilatéral
- coins tombants des lèvres, qui dessinent un accent circonflexe
- racine du nez large et aplatie
- destruction dentaire par de nombreuses caries
- oreilles grandes, molles et décollées.

Mais la découverte la plus marquante de l'année 1971, est sans doute celle d'une nouvelle technique d'étude des chromosomes humains par J. LEJEUNE et B. DUTRILLAUX. Il s'agit de la méthode de dénaturation par la chaleur qui permet d'individualiser chaque paire chromosomique sans difficulté. Les préparations sont plongées pendant 10 minutes dans un tampon phosphate à PH 6,5 maintenu à 87°. Une coloration simple (GIEMSA) montre alors les chromosomes d'aspect pseudo moniliforme avec alternance de zones claires et foncées. Ces zones de différentes colorations correspondent exactement aux points chromosomiques plus ou moins fluorescents de la méthode décrite par CASPERSON.

Ainsi les chromosomes 6 à 12 sont différenciables en cours de dénaturation.

- le 18 apparaît pâle, avec une bande plus foncée à la montée de son bras long,
- le 19 est foncé, le 20 est noir et blanc.
- le 21 et le 22 sont facilement identifiables par cette méthode. Le 21 porte une boule noire à l'extrémité et le 22 est totalement noir.

Ainsi, il n'existe plus d'ambiguité sur l'identification chromosomique.

LES BANQUES ET TECHNIQUES DE CONSERVATION DU MATERIEL GENETIQUE.

LEJEUNE en 1970 a proposé la constitution d'une banque de cellules diploides humaines à caryotypes anormaux; il faut pour cela congeler les tissus. Jusqu'alors il était impossible de conserver des documents parfois uniques d'anomalies chromosomiques rarissimes. Cette méthode d'avenir consiste à congeler les tissus dans de l'azote liquide permettant leur conservation pendant une longue durée. Le caryotype anormal est alors mis en réserve. La constitution d'une "caryothèque" est alors possible.

LE CARYOTYPE FOETAL ET LE DIAGNOSTIC PRENATAL DES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES.

Le diagnostic d'affections génétiques sur l'étude du liquide amniotique est possible. Le prélèvement est effectué par ponction trans-abdominale de la femme enceinte; les cellules de desquamation du foetus sont mises en culture et ultérieurement l'étude de leur caryotype est pratiquée.

GUIBAUD en 1970, a rapporté l'étude de 136 grossesses avec détection prénatale par amniocentèse entre la 12ème et 18ème semaine de gestation. Il a noté que le risque était inférieur à 1%. Par cette méthode, il a pu détecter 8 aberrations; dont 7 trisomies 21 qui ont abouti à un avortement d'indication génétique dans 5 cas. Cet examen n'est encore qu'à l'état de recherche, il présente l'avantage d'avoir un diagnostic certain avant la naissance, ou bien l'enfant est sain ou bien porteur d'une maladie que l'on connait.

En pratique, on réserve cet examen aux femmes dont les grossesses comportent un risque très élevé:

- qu'il s'agisse de femmes qui ont eu des avortements spontanés à répétition,
- ou qui ont été exposées en début de grossesse à une maladie virale ou à des radiations ionisantes,
- ou bien encore qu'elles aient absorbé des médicaments tératogènes.

Cet examen peut encore être pratiqué dans les cas suivants :

- femmes enceintes de plus de 40 ans, étant donné la fréquence des aberrations chromosomiques à cet âge.

- femmes ayant déjà accouché d'enfants porteurs de graves malformations congénitales.

Le liquide amniotique peut dans bien d'autres domaines être très riche de renseignements, de même que les cellules recueillies par sa centrifugation. Nous avons rassemblé dans un petit tableau les possibilités d'étude du liquide amniotique. Rappelons qu'il est possible de savoir ainsi par exemple le groupe sanguin de l'enfant, de prévoir une incompatibilité dans le groupe A B O et de le traiter avant même sa naissance.

Le sexe peut également être déterminé, on peut donc prévoir l'incidence des maladies héréditaires liées au sexe telles l'hémophilie ou la dystrophie musculaire. Des études enzymatiques ont été faites rendant très précoce le diagnostic de maladies métaboliques graves mais curables. Par exemple, on a pu faire le diagnostic in utero d'épilepsie pyridoxino dépendante et donner à la mère un traitement en vitamine B 6 durant la grossesse évitant de cette façon des accidents convulsifs au nouveau-né.

Ces études enzymatiques sont valables même faites aussi précocement car, on a remarqué qu'il n'y avait pas de différences notables pour la plupart des enzymes entre les taux du liquide prélevé en début de grossesse ou en phase terminale, ou du nourrisson ou de l'adulte. L'enzyme reste à des taux identiques tout au long de la vie mise à part la glucose - 6 - phosphate deshydrogénase qui décroît entre la 10ème et 16ème semaine gestationnelle chez le foetus femelle: problème de l'inactivité du chromosome X ?

Il faut dire que cet examen pour autant qu'il soit extrêmement intéressant n'est pas un examen de routine car on a pu voir des accidents; pas tant les accidents maternels que ceux survenus chez le foetus qui sont plus importants =

. avortement,
. traumatisme,
. infection.

Ce risque a été estimé à 2% par certains auteurs. En réalité, si la ponction est faite tôt en début de grossesse, les risques sont minimes; plus tard, il faut localiser le placenta pour en éviter la blessure par sonoplacentographie.

L'étude des cellules foetales desquamées dans le liquide amniotique est très importante notamment chez la femme qui possède une translocation (D/G par exemple), ou bien chez la mère âgée ou ayant subi une irradiation accidentelle.

5) Etiologies possibles des trisomies :

Chez le nouveau-né (Turpin et Berger), on peut dire qu'il existe à peu près une anomalie chromosomique à l'état patent ou latent sur 100. Dans la population générale (5 sujets sur 1000) portent sans le savoir une anomalie majeure latente par ex inversion péricentrique ou translocation équilibrée.

L'apparition chez un enfant d'une anomalie, peut être le résultat de circonstances diverses:

- un des parents qui est lui-même anormal mais le cas est rare : (mère trisomique 21 par exemple),
- l'un des parents est porteur d'une mosaïque. Il a donc la possibilité de produire des gametes anormaux,
- ou encore, les parents de phénotype normal sont porteurs d'une translocation équilibrée, risque majeur pour leur descendance.

Il est incontestable par ailleurs qu'il existe "une prédisposition familiale" du fait du vieillissement maternel. L'âge élevé de celle-ci peut favoriser l'apparition de trisomie 13, 18 ou 21 comme nous l'avons vu.

On a également incriminé le rôle de facteurs chimiques, physiques et de certains virus dans l'apparition d'anomalies chromosomiques. Certains agents chimiques sont reconnus mutagènes tel le benzène. En ce qui concene les agents physiques, ce sont certainement les radiations ionisantes qui ont le plus la propriété d'induire des aberrations chromosomiques de toutes sortes (aberration de structure, possibilité très particulière aussi de provoquer des "GAPS" ou lacunes = véritable coup de gomme sur une partie du chromosome qui ne prend plus la colora- habituelle à cet endroit.

Des anomalies de nombre peuvent exister : aneuploïdie ou plyploïdie.

Les gonades sont les plus sensibles à ces agents physiques et leur irradiation entraîne un risque majeur pour la descendance.

On connait des cas d'irradiation in utero (explosions d'Hiroschima et de Nagasaki) ou accidentelles médicales chez la femme enceinte.

Townes en 1964 a montré que les parents d'enfants trisomiques 18 ou 21 avaient subi plus souvent des expositions aux radiations que les parents d'enfants normaux.

Pour les médicaments, le problème du L.S.D. avait été soulevé, d'après des études récentes, aux doses thérapeutiques, ce médicament serait sans danger. Des controverses subsistent encore pour les antimétabolites et les immunosuppresseurs et leur action au niveau chromosomique.

On pense également que certains virus (rougeole, varicelle, ne seraint pas étrangers à certains dérèglements du matériel génétique. Par ailleurs, les expériences de DOUGALL en 1970 a montré que des adénovirus de type 12 et 18 sont capables de modifier la morphologie des chromosomes du groupe E in vitro.

Un autre problème a été soulevé, celui de la survenue de leucémies ou cancers et la présence d'anomalies chromosomiques. Mais à l'heure actuelle, il n'est pas encore possible de déterminer si ces dernières en sont la cause ou au contraire la conséquence. PRIGOGINA en 1966 a montré que sur 100 patients, un malade présentait une leucémie aiguë et une translocation D/D; et qu'une leucose aiguë avait été retrouvée chez 2 malades mâles porteurs d'un chromosome Y anormal.

En fait, on ne peut exclure le rôle des aberrations chromosomiques dans la survenue du cancer. En 1967, GROUCHY parle du fond permanent de remaniements chromosomiques. Certains remaniements chromosomiques se reproduisent avec une certaine fréquence, certaines cellules pourraient alors évoluer anormalement et former un clone malin.

C O N C L U S I O N S

Nous avons étudié 4 observations personnelles de trisomie 18; à ce propos, nous avons relevé dans la littérature les principaux signes de cette maladie.

La fréquence de cette anomalie est d'environ 1/4500 naissances. Elle se situe donc entre la trisomie 13 qui est encore plus rare, et la trisomie 21 qui, elle, est très fréquente : 1/600.

Les mères de ces enfants ont souvent dépassé l'âge de trente ans. Souvent, ils naissent à terme mais ils sont dysmatures. Ils sont remarquables par leur aspect dysmorphique :

- le crâne est petit, scaphocéphale, les fentes palpébrales étroites, les oreilles implantées bas et souvent mal ourlées, la bouche petite. On note enfin une hypoplasie du massif facial inférieur avec microrétrognathisme.
- Le cou est court, la peau présente à ce niveau de nombreux plis, parfois même il existe un pterygium colli.
- Le sternum est court et le thorax en cuirasse, il est habituel d'entendre un souffle témoignant de l'atteinte cardiaque qui est quasi-constante.
- Aux membres supérieurs, la superposition des doigts ainsi que l'attitude "en suppliant" évoquent fortement le diagnostic.

L'étude des dermatoglyphes met en évidence un trait dactyloscopique caractéristique : la polypsalidie; parfois même on retrouve sur les doigts une seule et même figure : l'arche.

Le pelvis est étroit et l'on observe fréquemment des hernies. Il n'est pas rare de rencontrer au niveau des pieds des malformations banales : pieds bots varus ou talus; mais la saillie du talon en arrière réalisant le pied en piolet évoque fortement la trisomie 18.

Quant aux autres malformations, elles sont multiples et graves, ce qui explique le caractère sub-léthal de cette affection. Les malformations CARDIAQUES sont pratiquement constantes; puis successivement, viennent par ordre de fréquence décroissante, les malformations RENALES, DIGESTIVES, OSSEUSES, enfin les malformations CEREBRALES.

Les malformations cardiaques sont donc extrêmement fréquentes; elles portent le plus souvent sur les valvules et le septum. Dans la majorité des cas, elles sont responsables du décès précoces de ces nourrissons.

Les malformations urinaires tiennent la seconde place et parmi elles, les duplications des uretères et le rein en fer à cheval sont les plus typiques. En règle générale, il n'y a pas d'anomalie du tractus génital sauf dans quelques cas exceptionnels.

Les malrotations de l'anse intestinale primitive et le diverticule de Meckel présentent les deux anomalies digestives les plus courantes.

En dernier lieu, les malformations cérébrales sont en règle mineures si on les compare à celles de la trisomie 13 qui sont constantes et très importantes. Cependant, dans la trisomie 18, on peut observer une hydrocéphalie ou une absence du corps calleux. Microscopiquement, les hétérotopies cellulaires seraient plus fréquentes qu'on ne le pensait.

Quant aux anomalies pulmonaires et endocriniennes, elles sont rares.

La radiologie a permis de montrer quelques anomalies squelettiques : le crâne est à la foir microcéphale et scaphocéphale. L'hypoplasie du massif facial inférieur est nettement visible. Les côtes sont grêles et les clavicules peuvent prendre l'aspect en "guidon de bicyclette"; la silhouette reflète les malformations sous-jacentes; le coeur est le plus souvent augmenté de volume.

Quant au pelvis, on remarque son étroitesse et au niveau des ailes iliaques une rotation exagérée.

L'étude des cellules sanguines des trisomiques 18 n'a pas montré d'importantes anomalies, cependant, certains auteurs ont remarqué le volume corpusculaire des hématies plus élevé et l'augmentation de l'hexokinase. En réalité, dans la majorité des cas, l'activité des enzymes érythrocytaires et leucocytaires est à peu près égale à celle des témoins du même âge.

L'espérance de vie est très limitée; l'âge moyen au moment du décès est de trois à quatre mois. Ils atteignent rarement l'âge de six mois. Cependant, on a rapporté quelques cas exceptionnels de survie prolongée jusqu'à 15 ou 16 ans.

Le pronostic vital est donc très compromis. En raison de cette faible viabilité, il est préférable de préparer la mère à cette séparation en laissant l'enfant dans un centre hospitalier.

Le pronostic intellectuel est très mauvais, l'arrièration mentale est constante dans la trisomie 18, de même que dans les autres trisomies viables : (13 et 21).

Les acquisitions psychomotrices ne se font pas. La preuve formelle de l'aberration chromosomique est enfin apportée par le caryotype. Il s'agit presque toujours de trisomie 18 libre. Ces enfants ont un message héréditaire normal mais ils "souffrent d'une répétition de leur information génétique."

La seule possibilité thérapeutique qu'on puisse imaginer pour atténuer ces altérations somatiques et mentales gravissimes, ne pourrait résulter que d'une meilleure connaissance des mécanismes biochimiques déficients induits par cette aberration chromosomique. Encore faudrait-il, si l'on veut espérer quelque efficacité, que ce traitement soit entrepris au tout début de la gestation.

Actuellement, à titre préventif, on ne peut seulement recommander aux femmes de procréer lorsqu'elles sont jeunes et de ne pas s'exposer aux facteurs d'environnements réputés dangereux : en tout premier lieu aux radiations ionisantes.

ALTER : Dysplasia of epidermal ridges in a trisomy 18/N mosaic in: DEVELOPMENTAL MEDECINE AND CHILD NEUROLOGY - Lond. 1967.

ALPERT : Neo natal hepatitis and bilatery atresia associated with 17/18 trisomy.
New england journal of medecine, Boston, 1969, N°1, jan p. 16

AYRAUD : Syndrome 18. q - Annales de génétiques, 1969, 12, N°2, 122.

BARGMAN : 18 trisomy syndrome in a girl of eight
LANCET 17 janv. 1970

BOCQUET : Pathologie comparée des trisomies D et E
UNION MEDICALE DU CANADA, Montréal 1968, 97,
N° 7 : 907.

BOUE : Les aberrations chromosomiques dans les avortements spontanés humains.
PRESSE MEDICALE, 1970, 78 : 635

BAUGHAN : Blood cells enzymes in trisomy E syndrome
JOURNAL OF MEDICAL GENETICS (London) mars 1969: 42

BORGAONKAR Iga and abnormal chromosome 18
In LANCET 1969, N° 1, 7587 : 206.

BENADY : Trisomies 13. 18 : 5 cas in Acta paediatrica scandinavia, STOCKOLM, 1969, 58, N°5 : 445.

BARTALOS : Aneusomy by recombination a possible example involving E 18 chromosome.
ACTA GENETICA MEDICALE ET GEMELLOGIAE ROMA,
1969, 18, N°2 : 117.

BENSAID : Nouveaux aperçus sur les causes du retard de croissance. CONCOURS MEDICAL,
Paris, 92, N°5, 31 janvier, 1055.

BENSAID : Le diagnostic intra uterin des anomalies foetales : CONCOURS MEDICAL, 1969, 91, 45 : 8169.

BERGER : Les aberrations chromosomiques et les radiations ionisantes. REVUE EUROPEENNE D'ETUDES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES, Paris, 1970, 15, N°4 : 375.

BAYARD : Thèse trisomie 18, Lille, 1968.

CERNEA : Lésions oculaires dans la trisomie 17
ARCHIVES D'OPHTALMOLOGIE de Paris, 1966, 26, N°4.

CHESLER : Congenital anevrysm of the membranous ventricular septum associated with partial trisomy E syndrome. AMERICAN HEART JOURNAL ST LOUIS 1970, 79, june : 805.

CLAMANN : Isolated severe gamma A deficiency
JOURNAL OF LABORATORY AND CLINICAL MEDECINE OF ST LOUIS 1970, 75, 2 : 314.

COREY : Chromosomes studies on patients (in vivo) and cells in vitro treated with lysergic acid diethylamide - NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDECINE BOSTON 1970, 282, N°17 : 939.

COMMINGS : H3 urindine autoradiography of human chromosome in - CYTOGENETIC, Basel, 1966, vol. 5, N°3 : 247.

DANIS DUBOIS : Trisomie E et malformation juxta-papillaire in BULLETIN DE LA SOCIETE BELGE D'OPHTALMOLOGIE, N° 152, juin 1969.

DELTIL : Les aberrations des autosomes en clinique PROGRES MEDICAL, Paris, 1966, 94, N°4 : 109.

DOIDA : Persistance d'aberration chromosomique dans les leucocytes des survivants de la bombe atomique - BULLETIN ASSOCIATION FRANCAISE POUR L'ETUDE DU CANCER, Paris, 1965, vol. 52, N°4 : 363.

DEMINATI : Nouvelle observation de chromosome 18 en anneau - ANNALES DE GENETIQUE, 1969, 12, N° 2 : 126.

DOUGALL : Effect of adeno virus on chromosome of human cells trisomic for an E chromosome in NATURE, 1970, 225, N°5231, Janv. : 456.

DAKER : Chromosomes from hairs, LANCET 1970, I, N°7657 : 1174.

DALLAIRE : Acquisitions récentes en cytogénétique UNION MEDICALE DU CANADA, Montréal, 1969, 98, N°8 : 1271.

EDWARDS : A new trisomic syndrome
LANCET, 1960, N°1 : 787.

EL ALFI : Trisomy 18 in hydrocephalic foetus
PEDIATRICS ST LOUIS, 1964, vol.65, N°1 : 67.

EDWARDS : The genetics of human pre implantation developpement - MODERNE TRENDS IN HUMAN GENETICS, London, 1970, N°1 : 181.

ENGEL : Aberrations chromosomiques dans les maladies malignes du sang - UNION MEDICALE DU CANADA Juillet 1968.

EMBERGER : Autoradiographie - JOURNAL DE MEDECINE DE MONTPELLIER, 1969, vol. 4, N° 8 : 332.

FRANCOIS : Bulletin de la société belge d'ophtalmologie
1965, 140 : 444 à 445.

FOURNIER : Trisomie 18
JOURNAL DES SCIENCES MEDICALES DE LILLE
1970, 88, N° 1.

FRANCOIS : Les dermatoglyphes
JOURNAL DE GENETIQUE HUMAINE, Genève,
1966, vol. 15 : 50.

FINLEY : IgA absence associated with a ring 18 chromosome
LANCET, I, N° 7551, 18 mai, : 1095.

FEINGOLD : IgA and partial délétion of chromosome 18
LANCET 1968, 2, N°7577, nov.: 1086.

FIALOW : Autoimmunity and chromosomal aberrations
LANCET, 1964, vol.1, N° 7331 : 474.

FREIMAN : Trisomy 16, 18 in the bantu
SOUTH AFRICA MEDICAL JOURNAL CABETOW
1967, vol. 41, N° 22 : 558.

FINLEY : Trisomy 17, 18 - AMERICAN JOURNAL OF DISEASES
OF CHILDREN, 1963, vol. 106 : 596.

FRANCE : Trisomy 18 associated with afamilial trans-
location t (Bq- ; 18q+)
ANNALES DE GENETIQUE, Paris, 1969, 12, N°1 : 46.

GEISER : Long survival in male with trisomie 18
PEDIATRICS, vol. 44, july 69, N° 1.

GINSBERG : Ocular manifestations of trisomy 18 in
AMERICAN JOURNAL OF OPHTALMOLOGY,
1968, vol. 66, N° 1.

GINSBERG : Manifestations oculaires dans les trisomies
13, 15 - ARCHIVES D'OPHTALMOLOGIE, Chicago,
1965, vol. 74, N°4.

GROUCHY : Etude des IgA, IgM, IgC dans 5 cas de délétion
partielle du chromosome 18.
ANNALES DE GENETIQUE, Paris, 1969, 12, N°2 : 99.

GUIBAUD : Le diagnostic prénatal des affections géné-
tiques - LYON MEDICAL, 1970, 224, 36 : 547.

GAGNON : Union médicale du Canada, Montréal, 1963,
92, N° 3 : 318.

GAUTIER : Quand faut-il demander un caryotype ?
GAZETTE MEDICALE DE FRANCE, 1967,
vol. 74, N° 2 : 249.

GILGENKRANS : Etude de 4 observations - ANNALES DE
GENETIQUE, Semaine des Hôpitaux de Paris,
1967, vol. 10, N° 1 : 32.

GAGNON : Monosomie 18 cerveau - UNION MEDICALE DU
CANADA, Montréal, 1966, vol. 95, N° 5 : 565.

GIRAUD : Les indications actuelles du caryotype
MARSEILLE MEDICAL, 1967, 104, N° 5 : 425.

GROUCHY : Aberrations chromosomiques et carcinogénèse
N° SPECIAL DE GENETIQUE MEDECINE INFANTILE,
1963, N° 10, Déc : 601.

GROUCHY : Etude du caryotype humain à partir d'une
culture de leucocyte - ANNALES DE PEDIATRIE
Semaine des Hôpitaux de Paris, 1963, 39,
N° 17 : 800.

GROUCHY : Délétion d'un bras court du chromosome 18
Comptes-rendus hebdomadaires des séances de
l'Académie des Sciences, Paris 1963, 256,
N° 4, 21 janvier : 1028.

GROUCHY : Délétion partielle du bras long du chromosome
18 - PATHOLOGIE ET BIOLOGIE - Semaine des Hôpi-
taux, Paris, 1964, 12, N°9, 10 mai : 579.

GROUCHY : Mécanisme des aberrations chromosomiques 20ème congrès de l'Association des Pédiatres de langue française, Nancy, 14/16 septembre, 1965, T3 : 9-40.

GROUCHY : Technique d'étude des chromosomes humains à partir d'une culture de fibroblastes ANNALES DE GENETIQUE, 1965, 8, N°2 : 105.

GROUCHY : Aberrations chromosomiques et processus malins - ANNALES DE GENETIQUE, Paris 1966, 9, N° 2 : 55.

GROUCHY : Aberrations chromosomiques et psychiatrie infantile - N° spécial de génétique, revue de neuro-psychiatrie infantile et d'hygiène mentale de l'enfance, Paris, 1967, 17, N° 4 à 5 : 263 - 273.

GROUCHY : Fréquence de survenue de chromosomes marqueurs dans les cellules normales - ANNALES DE GENETIQUE Semaine des Hôpitaux, Paris, 1967, 10, N° 1, mars : 46.

GROUCHY : Etude d'un cas de chromosome 18 en anneau ANNALES DE GENETIQUE, 1968, II, N°1, mars : 33.

GILGENKRANTZ : Délétion du bras court du 18 ANNALES DE GENETIQUE, 1968, N° 1, mars : 17.

GARSON : Double autosomal trisomy and mosaicism for three cells lines in man, coexisting trisomy 13, 15 and 17, 18 and a minority cell line for a chromosome of both group - JOURNAL MED. GENETIQUE, 1969, 6 : 209 - 215.

GROUCHY : Etude autoradiographique des chromosomes humains : Semaine des Hôpitaux, 1970, vol. 13, N° 1 : 19 - 37.

HECHT : IgA and partial deletion of chromosome 18
LANCET, 1969, 1, N° 7585 : 100.

HADDAD : IgA and partial deletion of chromosome 18,
LANCET, 1969, 1, N° 7596 : 678.

HAAS : Double trisomy 17, 18.
PEDIATRICS ST LOUIS, 1966, vol. 69, N°4 : 660.

HECHT : Trisomie 18 syndrome due to de novo translocation - LANCET, London, 1963, 1, 7272 : 114.

HECHT : Chromosomes anomalies
LANCET, 1967, 1, 7494 : 848.

HEINRICH : The 18 trisomy syndrome in clinical pediatric
St Louis, 1963, 2, N° 1 : 25.

HOLMANN : Trisomy 18 and fistule oeso-tracheal in
NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDECINE, Boston, 1963, 268, N°18 : 982.

HOOFT : Syndrome oro digito-facial chez 2 frères
ARCHIVES FRANCAISES DE PEDIATRIE
1964, 21, N° 6 : 729.

HOOK : Trisomy 18 mosaicism - AMERICAN JOURNAL OF DISEASES OF CHILDREN, 1965, 110, N° 5 : 551.

HOOK : Trisomy 18 syndrome in a patient with a normal caryotype in
JAMA, Chicago, 1965, 193, N° 10 : 840.

HOOK : Trisomy 18 in a 15 year old female
LANCET, 1965, 2, N°74, 18, 30 octobre : 910

HSU : A case of double trisomy 48/XX trisomy 18, 21 and 46 XX - PEDIATRICS ST LOUIS, 1965, 66, N° 6 : 1055.

HOOFT : Chromosome 18 en anneau - ACTA PAEDIATRICA BELGICO, Bruxelles, 1968, 22, 2 : 69.

HUENS : Developmental hemoglobine anomalies in a chromosomal triplication D 1 trisomy syndrome
PROC. NAT. SCIEN (Wash.) 1964, 51 : 89.

INSLEY : Syndrome associated with a deficiency of part of the long arms of chromosome 18 ARCHIVES OF DISEASES IN CHILDWOOD, London, 1967, 42, 222 : 140.

JENSEN : Ring chromosome 18 and gamma M globulin abnormality - LANCET, 1969, 2, N° 7618 : 497.

KUSNICK : Partial deletion of long arms of chromosome 18 - PEDIATRICS (Springfield), 1968, 42, July : 194.

KARDON : Trisomy 18 - LANCET, 1970, 2, 10 oct : 782.

KULAROWSKI : Mosaicism N/18 - ARCHIVES FRANCAISES PEDIATRIE, Paris, 1966, vol. 23, N° 1 : 47.

KAHN : Les trisomies 13, 15 et 16, 18 - Thèse de Nancy, 1964, N° 50.

KAJII : Phocomelia in trisomy 18 syndrome LANCET, 1967, 11, N°74. 86 : 385.

LEJEUNE : Trisomie 18 et syndrome 47 XXX dans la même fratrie - ANNALES DE GENETIQUE, Semaine des Hôpitaux, 1969, 12, N° 1.

LEJEUNE : Aberrations numériques autosomiques trisomies 13 et 18 -
LES CHROMOSOMES HUMAINS. Gauthier Villars 1965.

LEJEUNE : Le mongolisme : premier exemple d'aberration autosomique humaine A - ANNALES DE GENETIQUE 1959, vol. 1 : 41.

LEJEUNE : Type et contre-type - JOURNEES PARISIENNES DE PEDIATRIE, 1966 : 75.

LEJEUNE : Modèles théoriques de la répartition des duplications et des déficiences des chromosomes en anneau.
COMPTES-RENDUS HEBDOMADAIRES DES SEANCES DE L'ACADEMIE DES SCIENCES DE PARIS, 1967, 264, N° 22 : 2588.

LEJEUNE ET BERGER : Chromosomes et cancer -
20ème congrès de pédiatrie de langue française (Nancy), 14, 16 septembre, 1965, T3 : 221.

LEJEUNE, BERGER et LEVY : Analyse caryotypique de 4 cas d'irradiation accidentelle
Semaine des Hôpitaux, Paris, ANNALES DE GENETIQUE 1967, 10, N° 3, sept : 118.

LEJEUNE : Trisomie 17 - ARCHIVES FRANCAISES DE PEDIATRIE Paris, 1963, 20, N°6, juin- juillet : 737.

LEJEUNE : 2 cas de syndrome 18 q^- en mosaïque : 46 XX/ 46 XX 18q^- . ANNALES DE GENETIQUE, 1967, 10, N° 1, mars : 18.

LEJEUNE : Un cas de chromosome en anneau
ANNALES DE GENETIQUE, 1966, 9, N°4 : 173.

LEJEUNE : Délétion d'un bras long du chromosome 18
ANNALES DE GENETIQUE, 1966, 9, N° 1 : 32.

LEJEUNE : Etude de la délétion du bras court du chromosome 18 - ANNALES DE GENETIQUE, 1966, 9, N°1 : 27.

LEJEUNE : Trisomie partielle par translocation 18/13 probable - ARCHIVES FRANCAISES DE PEDIATRIE, 1966, 23, N°3, mars : 378.

LEJEUNE : Un cas de syndrome 18 q- . ANNALES DE GENETIQUE HUMAINE, Genève, 1969, 17, N° 3-4 : 423.

LEJEUNE : Notes brèves sur un cas de 47 XX (18q-?) : ANNALES DE GENETIQUE, 1970, 13, N° 1 : 47.

LEJEUNE : Le pronostic vital - ANNALES DE BIOLOGIE, Paris, 1970, 28, N° I : 1.

LEJEUNE ET LAFOURCADE : Les dermatoglyphes JOURNEES PARISIENNES DE PEDIATRIE, Paris, 1967 : 303.

LAFOURCADE : Les trisomies autosomiques GAZETTE MEDICALE DE FRANCE, 1968, 75 : 931.

LAFOURCADE : Conséquences mentales des aberrations chromosomiques - REVUE DU PRATICIEN, 1966, 16, N°17 : 2283.

LAFOURCADE : Le phénotype 18q- JOURNEES PARISIENNES DE PEDIATRIE 14/15 oct. 1967, Paris, Ed. Flammarion 1967 : 303.

LAFOURCADE : Trisomie 18 (Observations nouvelles, revue de la littérature) ANNALES DE PEDIATRIE Semaine des Hôpitaux, 1965, 41, N° 1 : 24.

LAFOURCADE : Déficience du bras long du chromosome 18 UNION MEDICALE DU CANADA, 1968, 97, N° 7 Juillet : 936.

LAFOURCADE : Table ronde de pédiatrie : trisomie 21 (ces. de pédiatrie) 25 mai 1971.

LABRUNE : Signes radiologiques au cours des aberrations chromosomiques - Semaine des Hôpitaux, 1966, 42, N° 2 : 106.

LAGARDE : Acquisitions récentes en cytogénétique CLERMONT MEDICAL, Clermont-Ferrand, 1966, 14, N° 66 (oct.nov) : 293.

LEVKOFF : A case of trisomy 18 - AMERICAN JOURNAL OF DISEASES OF CHILDRENS, Chicago, 1964, 107, N° 3, mars : 300.

LEWIS : The pathology of trisomy 18 PEDIATRICS, St-Louis, 65, N° juillet : 92.

LITTELFIELD : Case study of a mentality retardated female exhibitting satellites on one N°18 chromosome - AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, St-Louis, 1966, 95, N° 8 : 1160.

LAURENT : Délétion du bras court du chromosome 18 ANNALES DE GENETIQUE, 1970, 13, N°1, mars : 56.

LEISTI : Two patients with a 46 XX, Er chromosome constitution - ACTA PAEDIATRICA SCANDINAVIA Stockolm, 1968, 57, sept. : 441.

LAW : Familial 18 q- syndrome - ANNALES DE GENETIQUE 1969, 12, N° 4, déc. : 215.

LINTERMANS : La trisomie 13/15 et 17/18 en Afrique Noire - ANNALES DES SOCIETES BELGES DE MEDECINE TROPICALE DE PARASITOLOGIE ET DE MYCOLOGIE, Anvers, 1970, 50, N° 3 : 361.

LOYD : Operant eyelyd conditionning in trisomy 18 replicationand extension.
JOURNAL OF ABNORMAL PSYCHOLOGY, 75, 3386, 341, juin 1970.

MOSELEY : Trisomie 17/18 syndrome
AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY RADIUMTHERAPY AND NUCLEAR MEDECINE, 1963, 89, N° 5, may : 905.

MOOR : L'arriération mentale dans le syndrome du cri du chat; comparaison du niveau intellectuel de la délétion partielle du bras court du chromosome 5 avec la trisomie 21 et les délétions du chromosome 18 à propos de 118 observations de la littérature -
REVUE DE NEUROPSYCHITARIE INFANTILE ET D'HYGIENE MENTALE DE L'ENFANCE, Paris, 1968, 16, N° 3, mars : 257.

MIRIAM : Rétinoblastoma and deletion D (14) syndrome
JOURNAL MEDICAL GENETICS, London, mars 1969, page 322.

MARIEL : Les dermatoglyphes et leur intérêt en pathologie - GAZETTE MEDICALE DE FRANCE, 1971, 78, N° 3 : 357.

MARGARET : Double autosomal trisomy and mosaicism for three cell lines existing in a man; trisomy 13/15 and 17/18 and a minority cell line trisomic for a chromosome of both group.
JOURNAL OF MEDICAL GENETICS, London, 1969, mars : 209.

NEIMANN : La trisomie 13/15 - ARCHIVES FRANCAISES DE PEDIATRIE, 1964, 21, N° 6, juin-juil. : 661

NIGRO : La sindrome malformativa da trisomia del chromosome 18 -
MINERVA PEDIATRICA, Torino, 1964, 16, N° 14 : 4711.

NAUD : Syndrome de Patau : trisomie 13/15
ARCHIVES FRANCAISES DE PEDIATRIE, Paris, 1965, 22, N°9 : 1121.

NADLER : Enzymes in trisomy 18, syndrome
LANCET, 1966, vol. I, N° 7449 : 1270.

NORMANN : Neuropathological findings in trisomy 13/15
Developmental Medecine and Child Neurology
London, 1966, 8, april 2 : 170.

ORSINI : Hémosidérose pulmonaire chez un enfant de 9 ans porteur d'une trisomie 18
PEDIATRIE DE LYON, tome 24, N° 3 - 1969.

OMANGA : A propos d'un cas de trisomie 16/18 chez un enfant sénégalais.
BULLETIN DE LA SOCIETE MEDICALE D'AFRIQUE NOIRE DE LANGUE FRANCAISE, 1968, 13, N° 3.

OELNITZ : A propos d'une nouvelle observation de trisomie 18 - PEDIATRIE DE LYON,
tome 22, N° 7, 1967.

OELNITZ : Un cas de délétion du bras court du chromosome 18 -
PEDIATRIE DE LYON, 1970, 25, N° 2 : 213.

PASSARGE : Malformations of the central nervous systeme in trisomy 18 syndrome
PEDIATRICS, nov. 1966, vol. 69, N° 5.

PENROSE : Dermatoglyphes in trisomy 17/18
JOURNAL of MENTAL DEFICIENCY RESEARCH
Sevenacks, 1969, 13, N°1, mars : 59.

PARAIRE : Fréquence relative des malformations uretero-rénales des aberrations chromosomiques
THESE PARIS, 1966, Editions AGEMP.

PUNNET : Cerebellum in partial trisomy 18
AMERICAN JOURNAL OF DISEASES OF CHILDREN,
1969, N° 117 : 370.

PHILIPPE, E. & BOUE, J.C. - Placenta et aberrations chromosomiques au cours des avortements spontanés.
Presse Médicale, 1970, 78 : 641.

PRIGOGINA : Chromosome abnormalities and leukemia
LANCET, 1970, vol. 2, N° 7671 : 524.

RENOULT : A propos de la grossesse des mères d'enfants mongoliens ou atteints d'autres trisomies. Thèse Paris, 1969, N°246.

ROSTAND : Les dermatoglyphes humains. Thèse, Paris, 1965, N° 960.

ROSS : Dermatoglyphic observations in trisomy 18. PEDIATRICS, juin 1968.

RIMOIN : Génétic and clinical heterogenity in the oral facial digital syndrome. PEDIATRICS, 1967, vol. 71, N° 1, juillet : 94.

RABINOWITZ : Trisomy 18 : Oesophageal atresia. RADIOLOGY SYRACUSE, 1967, 89, N° 3, sept.: 488.

RODE : PEDIATRICS, Springfield, 1964, 33, N° 2, février : 258.

ROSENFIELD : Trisomy 13/15 et 17/18. AMERICAN JOURNAL OF THE MEDICAL SCIENCE OF PHILADELPHIA, 1962, 244, N° 6, décembre : 763.

RICHARDS : IgA and ring chromosome. LANCET, 1968, I. n° 7557, 29 juin : 1426.

RUDD : IgA and partial délétion of chromosome 18 LANCET, 1969, I, N° 7585, 11 janv. : 100.

RUVALCABA : IgA absence associated with a short arm and deletion of chromosome 18 PEDIATRICS, St-Louis, 1969, 74, N° 6, juin : 964.

ROSBERG : Chromosomes aberrations and measles encephalitis. DUODECIM, 86, 523, 7, 1970 : fin.

RETHORE : Dermatoglyphes dans les aberrations chromosomiques. UNION MEDICALE DU CANADA, 1968, juillet, 97 : 944-946.

RETHORE, PRIEUR, LEJEUNE : Relevé des dermatoglyphes au moyen d'un ruban adhésif - ANNALES DE GENETIQUE, 1968, vol. II, N° 4 : 267.

ROUX : Etude morphologique des embryons humains atteints d'aberrations chromosomiques. PRESSE MEDICALE, 1970, 78 : 647.

SOUBES : Contribution à l'étude des microcéphalies génétiques - Thèse, Paris, 1970, N° 646.

SABATINI :
ANNALES DE PEDIATRIE - Semaine des hôpitaux Paris, 1966, vol. 42, N° 26/27, juin-juillet : 1644.

SARROUY : Trisomie 13/15.
ARCHIVES FRANCAISES DE PEDIATRIE, 1966, vol. 23, N° 1 : 102.

SARRAUX : Trisomie 13. ARCHIVES FRANCAISES DE PEDIATRIE, 1964, vol. 24, N° 7 : 581.

STHAL & LUCIANI : Classification et mécanisme des aberrations chromosomiques.
GAZETTE MEDICALE DE FRANCE, Paris, 1966, vol. 73, N° 9 : 1975.

SHEPENS : 2 cas de trisomie 18.
ACTA PEDIATRICA BELGICA, Bruxelles, 1967, 21, N° 1 : 71 - 90.

STEWARDS : IgA and partial deletion of chromosome 18.
LANCET, 1968, 2, N° 7571, 5 oct. : 779.

SCHMID : Structural polymorphism in chromosome 17.
NATURE LONDON, 1969, 221, N° 5178, 25 janvier : 387.

SIMPSON : Developmental abnomaly ressembling the trisomy 18.
ANNALES DE GENETIQUE, 1969, 12, N° 2, juin : 107.

SCHWARTZ : "Cri du chat" syndrome with additional physical findings of trisomy 17/18.
LANCET, 1968, nov.,88 : 303-305.

SIMMONS : Atypical DUFFY blood group inheritance and chromosome anomalities.
NATURE, Lond., 1965, 207 : 1418.

SCHMID : Autoradiography of human chromosomes.
Human chromosomes methodology, 1965 : 91-110.

TERPLAN : Histologic structural anomalies in the brain in trisomy 18 syndrome in : AMERICAN JOURNAL OF DISEASES OF CHILDREN, mars 1970, vol. 119 : 228.

TOWNES : Trisomy 18 - PEDIATRICS, St-Louis, 1962, vol. 61 : 755.

TAYLOR : Trisomy 13/15. LANCET, 1966, I, N° 7429 : 149.

TERPLAN : J.A.M.A., Chicago, 1966, 197, N° 7 : 557.

THIEFFRY : Délétion du bras court du chromosome 17,18 ARCHIVES FRANCAISES DE PEDIATRIE 1963, 20, N° 6, juin : 740.

TRIDON : Aberrations chromosomiques et encéphalopathies - REVUE DE NEUROPSYCHIATRIE INFANTILE DE L'ENFANCE, Paris, 1966, 14, N° 9, septembre, : 663.

TURNER : Trisomy 17, 18 et 21. PEDIATRICS, St-Louis, 1964, N° 4, april : 604.

TURPIN : Les aberrations chromosomiques humaines constitutionnelles REVUE DE PATHOLOGIE COMPAREE, Paris, 1966, 3, N° 779 : 411.

TURPIN : Les maladies humaines par aberrations chromosomiques - 20ème CONGRES DE L'ASSOCIATION DES PEDIATRES DE LANGUE FRANCAISE, Nancy, 4, 6 sept. 1965, T.3 : 3-22.

TURPIN ET LEJEUNE : Conséquences psychologiques des aberrations chromosomiques dans : Problèmes actuels de pédiatrie. Semaine sur la prévention des lésions cérébrales anténatales et périnatales, Paris, Centre International de l'enfance, mai 1961 : 33-43.

TURPIN : Découverte des maladies humaines par aberration chromosomique - REVUE DU PRATICIEN, Paris, 1962, 12, N° 31 bis, N° spécial du 7 décembre : 27.

TERPLAN : Cerebellar changes in association with partial trisomy. AMERICAN JOURNAL OF DISEASES OF CHILDREN, Chicago, 1968, 115, N° 2, février : 179.

TURPIN ET LEJEUNE : Etude des dermatoglyphes des paumes des mongoliens.
SEMAINE DES HOPITAUX, Paris, 1953, 4 : 3955.

TAYLOR : A detailed study of 27 cases of Patau's syndrome.
J.med. Genet. 5, 227 à 252, sept. 1968.

TURPIN ET BERGER : Fréquence et facteurs étiologiques possibles dans les aberrations chromosomiques constitutionnelles.
UNION MEDICALE DU CANADA, juillet 1968 : 891.

UCHIDA : Evaluation of dermatoglyphics in medical genetics - PEDIATRIC CLINICS OF NORTH AMERICA, Philadelphia, 1963, 10, N° 2, may : 409-422.

UCHIDA : The trisomy syndrome : NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDECINE OF BOSTON, 1962, 266, N° 23 : 1198-1201.

UCHIDA : A case of double trisomy 18 et triplo X. PEDIATRICS OF ST-LOUIS, 1962, 60, 4 april : 498-502.

VERLINSKA : Les particularités de la dermatoglyphique dans les maladies chromosomiques.
ZURNAL NEVROPATOLOGII I PSICHIATRI MOSKVA, 1966, N° 11 : 1608.

VIDAL : Las crstas de las manos su importanzia in cytogénetica humana.
REVISTA ESPAGNOLA DE PEDIATRIA, Zaragoza, 1967, 23 : 133.

ZOIGT : Apparent fetal distress in trisom.

VU LE PRÉSIDENT DE THÈSE

P[illegible] H. MALLET

VU LE DOYEN DE LA FACULTÉ

H. JEROME

Vu le Permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET